



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID  
FACULTAD DE MEDICINA

**TESIS DOCTORAL**

**TROMBOFILIA, MIGRAÑA Y  
FORAMEN OVAL PERMEABLE  
EN PACIENTE JOVEN  
CON ICTUS ISQUÉMICO**

**MARTA MARÍA MARTÍNEZ MARTÍNEZ**

Madrid, 2014





UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID  
FACULTAD DE MEDICINA

# TROMBOFILIA, MIGRAÑA Y FORAMEN OVAL PERMEABLE EN PACIENTE JOVEN CON ICTUS ISQUÉMICO

**Tesis presentada por Marta María Martínez Martínez  
para la obtención del grado de Doctor**

Directores    Dra. Patricia Martínez Sánchez

Dra. Blanca Fuentes Gimeno

Prof. Exuperio Díez Tejedor

**Madrid, 2014**



Dña. PATRICIA MARTÍNEZ SÁNCHEZ, Doctor en Medicina, Facultativo Especialista en Hospital Universitario La Paz; Dña. BLANCA FUENTES GIMENO, Doctor en Medicina, Facultativo Especialista en Hospital Universitario La Paz, Profesora asociada de Neurología, Departamento de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid, y D. EXUPERIO DÍEZ-TEJEDOR, Jefe de Servicio de Neurología en Hospital Universitario La Paz, Catedrático de Neurología , Departamento de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid,

CERTIFICAN:

Que el presente trabajo titulado "TROMBOFILIA, MIGRAÑA Y FORAMEN OVAL PERMEABLE EN PACIENTE JOVEN CON ICTUS ISQUÉMICO" ha sido realizado por **MARTA MARÍA MARTÍNEZ MARTÍNEZ** bajo nuestra dirección y se encuentra en condiciones de ser leído y defendido como Tesis Doctoral ante el Tribunal correspondiente en la Universidad Autónoma de Madrid.

Lo que firmo en Madrid a 7 de Febrero de 2014.

Fdo: Dr. P. Martínez Sánchez

Director de la Tesis Doctoral

Fdo: Dr. B. Fuentes Gimeno

Director de la Tesis Doctoral

Fdo: Prof. E. Díez Tejedor

Director de la Tesis Doctoral



*Sorprenderse, extrañarse, es comenzar a entender.*

José Ortega y Gasset





## **AGRADECIMIENTOS**

La presentación de esta Tesis Doctoral supone para mí una gran satisfacción personal y un motivo de orgullo profesional que nunca habría sido posible sin la inestimable ayuda de todos aquellos que confiaron en mí como alumna y los que me valoraron como persona.

En primer lugar quiero agradecer al Profesor Exuperio Díez Tejedor su gran apoyo en los años en que empecé a tomar contacto con la práctica médica y el haber conseguido enseñarme las bases para ser una buena profesional en Neurología.

A la Dra. Blanca Fuentes, como tutora de mis primeros pasos en la actividad investigadora, por haberme enseñado la valía del trabajo bien hecho y por ser un ejemplo de profesionalidad y esfuerzo.

A la Dra. Patricia Martínez por su gran entusiasmo que se contagia y su generosidad al compartir conmigo un tema de investigación apasionante.

A la Dra. María Vicenta Cuesta, por su apoyo en la realización de los estudios y su gran labor en el laboratorio de estudio de trombofilias del Hospital Universitario La Paz. A Rosario Madero, Belén San José y Elia Pérez, del Servicio de Bioestadística del Hospital Universitario La Paz, por su inestimable ayuda en la realización del análisis estadístico.

A todos los médicos adjuntos del Servicio de Neurología del Hospital Universitario La Paz, que me acompañaron en mis inicios y me enseñaron con paciencia. También a los médicos residentes, a Luis y Rubén que comenzaron conmigo este camino, mis "R" mayores y a los pequeños, por todo lo que me han enseñado.

Y por supuesto, a mi familia, los que están y los que faltan, y a Abel, que vivió cada palabra de esta Tesis como si la escribiera él mismo.

Hay un poco de cada uno de vosotros en esta obra.



<b>ABREVIATURAS</b>	<b>13</b>
<b>RESUMEN</b>	<b>15</b>
<b>INTRODUCCION</b>	<b>19</b>
1. Ictus isquémico en paciente joven	21
2. Trombofilia	23
2.1. Fisiología de la hemostasia	23
2.2. Trombofilia y riesgo de trombosis	23
2.3. Trombofilias adquiridas como causa de ictus isquémico arterial	26
2.4. Trombofilias congénitas como causa de ictus isquémico arterial	29
2.5. Anticoncepción hormonal y otros tratamientos hormonales con estroprogestágenos como factores asociados a trombosis	32
2.6. Estudio de trombofilias	33
3. Foramen oval permeable	35
3.1. Foramen oval permeable e ictus	36
3.2. Foramen oval permeable y trombofilia	37
4. Migraña	37
4.1. Migraña e ictus	41
4.2. Migraña y trombofilia	42
4.3. Migraña y foramen oval permeable	43
<b>HIPOTESIS Y OBJETIVOS</b>	<b>45</b>
<b>PACIENTES Y MÉTODOS</b>	<b>49</b>
1. Diseño del estudio	51
1.1. Población	51
1.2. Cronograma del estudio	51
1.3. Criterios de inclusión	52
1.4. Criterios de exclusión	52
1.5. Protocolo de manejo del paciente con ictus agudo	53
2. Variables del estudio	54
2.1. Datos demográficos, FRV y comorbilidades	54
2.2. Subtipo etiológico de ictus isquémico	56
2.3. Gravedad del ictus isquémico y evolución	57
2.4. Estudio de trombofilia	58
2.5. Diagnóstico de cortocircuito dcha-izda y alteraciones del septo interauricular	61
2.6. Diagnóstico de migraña	62
3. Cálculo del tamaño muestral	63
4. Análisis de los datos	63

5. Aspectos éticos	65
<b>RESULTADOS</b>	<b>67</b>
1. Estudio descriptivo de la muestra	71
1.1. Pacientes incluidos en el estudio	71
1.2. Ictus isquémico criptogénico	73
1.3. Trombofilias e ictus isquémico	77
1.4. Migraña	83
1.5. Foramen oval permeable.	85
1.6. Gravedad y evolución del ictus isquémico	91
Objetivo 1: Trombofilia en paciente menor de 55 años con ictus isquémico según el antecedente de migraña	95
2.1. Asociación entre trombofilia y migraña: análisis descriptivo	95
2.2. Asociación entre trombofilia y migraña: análisis multivariante	98
2.3. Asociación entre trombofilia y migraña: análisis de subgrupos	102
Objetivo 2: Trombofilia, migraña y foramen oval permeable, y su interacción, en pacientes con ictus criptogénico respecto a pacientes con ictus de causa identificada	105
3.1. Trombofilia e ictus isquémico criptogénico	105
3.2. Foramen oval permeable e ictus isquémico criptogénico	109
3.3. Migraña e ictus isquémico criptogénicos	110
3.4. Trombofilia, foramen oval permeable y migraña en los pacientes con ictus isquémico criptogénico	110
3.5. Análisis multivariante de los factores asociados al diagnóstico de ictus isquémico criptogénico	112
<b>DISCUSIÓN</b>	<b>115</b>
<b>CONCLUSIONES</b>	<b>131</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>135</b>
<b>PRODUCCIÓN CIENTÍFICA</b>	<b>159</b>
<b>ANEXO I: Cuaderno de recogida de datos</b>	
<b>ANEXO II: Escala NIHSS</b>	
<b>ANEXO III: Escala de Rankin modificada</b>	
<b>ANEXO IV: Artículo 1</b>	
<b>ANEXO V: Artículo 2</b>	

## ABREVIATURAS

**ACO:** anticoagulación oral.

**ACH:** anticoncepción hormonal.

**aCL:** anticuerpo anticardiolipina

**ACL:** Anticoagulante lúpico.

**AIT:** Ataque isquémico transitorio.

**ASA:** Aneurisma del septo interauricular.

**AT- III:** Antitrombina III.

**DL:** Dislipemia.

**DM:** Diabetes mellitus.

**DTC-s:** Doppler Transcraneal con suero salino agitado

**ERm:** Escala de Rankin modificada.

**ETE:** Ecocardiograma transesofágico

**ETT:** Ecocardiograma transtorácico

**FA:** Fibrilación auricular.

**FOP:** Foramen oval permeable.

**FRV:** Factores de riesgo vascular

**FVL:** Factor V Leiden.

**G20210A-PT:** Mutación G20210A del gen de la protrombina.

**GEECVSEN:** Grupo de estudio de enfermedades cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología.

**HTA:** Hipertensión arterial.

**IC:** Intervalo de confianza.

**MA:** Migraña con aura.

**MO:** Migraña sin aura.

**MSs:** microseñales

**MTHFR:** Metil tetra-hidro-folato reductasa.

**NIHSS:** *National Institute of Health Stroke Scale.*

**PC:** Proteína C.

**PCA:** Proteína C activada

**PS:** Proteína S.

**RM:** Resonancia magnética.

**RPCA:** Resistencia a la PCA.

**SAF:** Síndrome antifosfolípido.

**TC:** Tomografía computarizada.

**tPA:** Activador tisular del plasminógeno.

**TTPA:** tiempo de tromboplastina parcial activada



## RESUMEN

### Antecedentes:

El ictus en el paciente joven es un reto diagnóstico para el neurólogo por sus particularidades. En este grupo de pacientes los factores de riesgo vascular clásicos son menos frecuentes que en pacientes de mayor edad. Además, existe un alto porcentaje de pacientes jóvenes en los que no es posible identificar la causa del ictus isquémico. Todo esto conlleva limitaciones para establecer las medidas de prevención de recurrencias en estos pacientes.

Las trombofilias se han identificado como factor etiológico en el desarrollo de trombosis venosa. Sin embargo, el papel que pudieran desempeñar en el ictus isquémico es motivo de controversia. Algunos estados protrombóticos como el síndrome antifosfolípido o los síndromes mielodisplásicos se incluyen en las clasificaciones vigentes como causas inhabituales de ictus isquémico. El papel de trombofilias congénitas en la patogenia del ictus es más discutido, a pesar de existir algunos estudios que sugieren una débil asociación.

El foramen oval permeable (FOP) es una discontinuidad del tabique interauricular que resulta de un defecto de cierre de una comunicación fisiológica durante la vida fetal. Su prevalencia es alta en la población general, pero se ha demostrado mayor frecuencia entre pacientes con ictus isquémico, lo que ha llevado a relacionarlo con un mecanismo patogénico de embolia paradójica.

La migraña es una enfermedad con alta prevalencia en la población general, en especial en mujeres jóvenes. Aunque hay diversas hipótesis, el mecanismo preciso de la relación migraña-ictus no es bien conocido. Existe mayor frecuencia de algunas trombofilias en pacientes con migraña, con resultados contradictorios según las series. Sin embargo, la relación migraña-trombofilias no ha sido suficientemente estudiada en pacientes con ictus isquémico.

### Hipótesis y objetivos:

Partiendo de que la prevalencia de algunas trombofilias parece ser mayor en pacientes con ictus y antecedente de migraña; así como que existe una mayor frecuencia de foramen oval permeable y trombofilias en pacientes jóvenes con ictus isquémico; dado que entre éstos hay un alto porcentaje clasificados como criptogénico, planteamos las siguientes hipótesis:

Primero, las trombofilias podrían ser más frecuentes en pacientes con ictus isquémico menores de 55 años con antecedentes de migraña; además, la coexistencia de trombofilia, migraña y FOP, podría darse con mayor frecuencia en pacientes con ictus criptogénico que en pacientes con ictus de causa conocida, ya que estarían relacionados con su patogenia, orientando a una posible embolia paradójica en este subgrupo.

Para demostrar esta hipótesis proponemos los siguientes objetivos:

1. Estudiar la frecuencia de trombofilias en los pacientes con ictus isquémico menores de 55 años, según el antecedente de migraña con y sin aura
2. Analizar la presencia de trombofilia, migraña y FOP, así como la interacción entre ellos, en los pacientes con ictus isquémico criptogénico menores de 55 años respecto a aquellos con ictus de causa identificada.

### **Pacientes y métodos:**

Estudio observacional con inclusión secuencial y prospectiva de pacientes menores de 55 años con un primer episodio de ictus isquémico ingresados en la Unidad de Ictus del Hospital Universitario La Paz entre 2005 y 2010. A todos los pacientes se les aplicó una sistemática diagnóstica donde, además de los estudios rutinarios en todo paciente con ictus (neuroimagen, estudio cardiológico básico, datos de laboratorio incluyendo análisis de marcadores tumorales, estudio de arterias intra y extracraneales), se incluyeron datos de anamnesis para valorar el antecedente de migraña, monitorización Doppler transcraneal para detección de comunicación derecha-izquierda y ecocardiograma transtorácico y transesofágico para detección de foramen oval permeable.

Se solicitó además investigación de trombofilias, incluyendo estudios genéticos (mutación G20210A del gen de la protrombina, mutación del factor V Leiden, mutación C677T del gen de la Metil-tetrahidro-folato reductasa), niveles plasmáticos y actividad de factores de la coagulación (Niveles de Proteína C, Proteína S y Antitrombina III, Resistencia a la Proteína C activada), identificación de anticuerpos antifosfolípido (anticardiolipina, antiβglicoproteína I, anticoagulante lúpico) y diagnóstico de síndromes mieloproliferativos.



Se llevó a cabo un análisis descriptivo de la presencia de cualquier alteración procoagulante en la población estudiada, realizando posteriormente un análisis comparativo clasificando a los pacientes en dos grupos según el antecedente de migraña con el test X<sup>2</sup> o el test exacto de Fisher para variables dicotómicas. Para la comparación de más de dos grupos se utiliza el ANOVA o el test de Kruskal Wallis. En segundo lugar se realizó un análisis de regresión logística para identificar si la migraña se asocia de manera independiente al diagnóstico de trombofilia. Se introdujeron en el modelo máximo aquellas variables que se asocian a las trombofilias en el análisis univariante o las que han demostrado esta asociación en estudios previos publicados. La relación entre la trombofilia, FOP y migraña y el ictus criptogénico se analizó mediante modelos de regresión logística, utilizando la misma estrategia descrita previamente. Los resultados se presentan con un intervalo de confianza del 95%.

### **Resultados:**

Se incluyeron un total de 281 pacientes con ictus isquémico (27,4% AIT) con una edad media de 44,3 años; el 38,1% eran mujeres. El 49,8% de los pacientes presentaban alguna trombofilia. En el 23,4% de los pacientes se diagnosticó un FOP.

Setenta pacientes tenían antecedente de migraña (25 migraña con aura). Este grupo presentaba una mayor proporción de cualquier trombofilia (68,6% vs. 43,6%,  $P=0,01$ ) y trombofilias congénitas (35,7% vs. 14,7%,  $P<0,01$ ). En el análisis multivariante el antecedente de migraña se asoció a una OR de 2,756 (IC 95%: 1,379-5,508) para el diagnóstico de cualquier trombofilia y OR 3,117 (IC 95%: 1,519-6,645) para el diagnóstico de trombofilias congénitas.

En el 41,6% de los pacientes el ictus fue clasificado como criptogénico. Aunque no hubo diferencias en la frecuencia de cualquier trombofilia (49,6% vs. 50%,  $P=0,94$ ), se diagnosticó una mayor proporción de trombofilias congénitas entre los pacientes con ictus criptogénico (19,7% vs. 6,7%,  $P<0,01$ ). La presencia de FOP fue también superior entre los pacientes con ictus criptogénico (63,1% vs. 36,9%,  $P<0,01$ ), y las diferencias en el diagnóstico de migraña no fueron significativas (30,8% vs. 20,7%,  $P=0,06$ ). En el análisis multivariante la presencia de FOP y las trombofilias congénitas se asociaron al diagnóstico de ictus criptogénico con una OR de 3,114 (IC 95%: 1,160-6,023) y 3,223 (IC 95%: 1,387-7,491) respectivamente. La asociación FOP+migraña+trombofilia sólo se describió en el subgrupo de pacientes con ictus

criptogénico, por lo que no fue posible estimar su influencia en el diagnóstico de ictus sin causa definida.

### **Conclusiones:**

1. En pacientes con ictus isquémico menores de 55 años el diagnóstico de trombofilias fue significativamente más frecuente en aquéllos con antecedente de migraña, con y sin aura,
2. En pacientes con ictus isquémico menores de 55 años la asociación trombofilia, migraña y FOP se presentó únicamente en el subgrupo de ictus isquémico criptogénico. El diagnóstico de trombofilias congénitas y la presencia de FOP fueron factores asociados al ictus isquémico criptogénico.

# Introducción

TROMBOFILIA, MIGRAÑA Y FORAMEN OVAL PERMEABLE  
EN PACIENTE JOVEN CON ICTUS ISQUÉMICO



En los últimos años se ha venido realizando un esfuerzo creciente en el estudio etiológico de la isquemia cerebral, en especial entre los pacientes jóvenes por existir un mayor porcentaje de ictus sin causa definida en este grupo de edad<sup>1</sup>. El foramen oval permeable se ha propuesto como uno de los mecanismos patogénicos del ictus en pacientes sin otros factores de riesgo, pero esta posibilidad no ha sido completamente aclarada y sigue sin ser considerado un mecanismo independiente de producción de embolias paradójicas a la circulación cerebral<sup>2</sup>. Existe también un interés reciente en el estudio de trombofilias, que clásicamente se han asociado a trombosis venosa, para identificar su posible relación con la patogenia de la isquemia cerebral<sup>3</sup> arterial. El papel de estas trombofilias en los pacientes con migraña, entre los cuales podrían ser más frecuentes, no se ha estudiado suficientemente en pacientes con ictus<sup>4</sup>.

## **1. Ictus isquémico en paciente joven**

El ictus es una enfermedad muy prevalente en nuestra sociedad, con gran morbi-mortalidad<sup>5</sup>. Constituye la primera causa de muerte en mujeres y la tercera en varones en España, y representa el mayor motivo de discapacidad<sup>6</sup>. Existe gran preocupación por un esperable aumento de incidencia en poblaciones cada vez más envejecidas<sup>7</sup>. Sin embargo, hay que tener en consideración que el ictus es una enfermedad que puede también afectar a pacientes de menor edad. De hecho, la incidencia a edades jóvenes parece haber sufrido un incremento en los últimos años<sup>8</sup>, con una repercusión socioeconómica devastadora.

El ictus del adulto joven se ha definido clásicamente como aquel que afecta a la población entre 15 y 44 años, pero el límite se ha ido aumentando en estudios recientes hasta los 50 o 55 años, basándose en la persistencia de mecanismos patogénicos comunes en adultos jóvenes hasta esas edades<sup>9</sup>. Tiene una incidencia estimada entre 10,8 y 23 casos/100.000 habitantes/año, que se incrementa exponencialmente con la edad, especialmente a partir de los 40 años<sup>10</sup>. Según datos recientes de un estudio epidemiológico en España<sup>11</sup>, existe una incidencia mayor, hasta 27,1 ictus por 100.000 habitantes al año en pacientes menores de 55 años.

En cuanto a la distribución por sexos, el ictus en paciente joven es más frecuente en varones en general. Sin embargo, por debajo de los 30 años de edad, las mujeres son las más frecuentemente afectadas<sup>10,12</sup>. Diferentes factores como la gestación, el puerperio o la toma de anticonceptivos hormonales podrían estar en relación con esta especial susceptibilidad<sup>13</sup>, así como una mayor frecuencia de otras comorbilidades como la migraña con aura, displasia fibromuscular o el lupus eritematoso sistémico como factores de riesgo de isquemia cerebral más relacionados con el sexo femenino<sup>14</sup>.

El ictus isquémico en el paciente joven es una entidad que supone un reto diagnóstico para el neurólogo por sus peculiaridades. En este grupo encontramos los factores de riesgo vascular (FRV) clásicos con menor frecuencia que en los pacientes de mayor edad<sup>15</sup> y, por el contrario, cobran importancia otras causas menos frecuentes como la disección arterial, las embolias paradójicas, las vasculitis<sup>16,17</sup>, el consumo de drogas ilegales que pueden dar lugar a vasoconstricción y las trombofilias<sup>14</sup>.

El origen del ictus es desconocido en uno de cada tres pacientes que lo sufren tras un estudio diagnóstico rutinario<sup>18</sup>, alcanzando este porcentaje hasta el 50% según las series en pacientes menores de 55 años<sup>1,19-22</sup>. A la inversa, el porcentaje de pacientes con ictus de etiología indeterminada decrece con la edad<sup>9</sup>. Esto supone un importante punto a tener en cuenta, ya que las posibilidades de instaurar las medidas de prevención secundaria óptimas y conocer el riesgo de recurrencias vasculares o el pronóstico se ven limitadas por una correcta filiación de la etiología de la isquemia cerebral<sup>23,24,25</sup>.

Por todo ello, se han realizado diversos estudios que presentan las particularidades de la isquemia cerebral en el adulto joven y todos ellos recomiendan agotar las posibilidades de diagnóstico etiológico con las técnicas adecuadas para descartar causas menos habituales<sup>20</sup>, sin que exista en realidad un protocolo consensuado<sup>21</sup>. Esto conlleva un mayor gasto directo derivado de la atención al ictus del paciente joven<sup>26</sup>.

Respecto al pronóstico tras un ictus de este grupo de edad, hay una mayor proporción de pacientes que alcanzan la independencia tras el infarto cerebral<sup>12</sup>. Aunque la

mortalidad es menor que en el resto de población, siendo estimada en un 2,7% a un mes y 4,7% al año del ictus, sigue siendo alarmante por la repercusión socioeconómica que supone. Algunos factores de riesgo se han asociado a una mayor mortalidad, como mayor edad, etiología aterosclerótica, antecedentes de diabetes mellitus tipo 1, insuficiencia cardíaca, alcoholismo o infección intercurrente<sup>27</sup>. Además la presencia de infartos cerebrales en las pruebas de neuroimagen pero clínicamente silentes se correlacionan con un mayor riesgo de recurrencia<sup>28</sup>.

La trombolisis intravenosa es igualmente eficaz y segura como tratamiento de la isquemia cerebral en paciente joven, con mayor porcentaje de pacientes que alcanzan la independencia tras el tratamiento que en mayores de 50 años<sup>10</sup>. Sin embargo, también se han observado diferencias según el sexo respecto a pronóstico y la respuesta al tratamiento fibrinolítico, alcanzándose peor situación funcional tras el ictus en las mujeres<sup>29,30</sup>.

## **2. Trombofilia**

### **2.1. Fisiología de la hemostasia**

Habitualmente la sangre circula a través del aparato circulatorio en estado fluido sin que se produzcan trombosis ni tampoco hemorragias. La hemostasia es el conjunto de procesos que mantienen un equilibrio para la correcta circulación en el torrente sanguíneo. Incluye las diferentes reacciones que dan lugar a la coagulación/anticoagulación y fibrinólisis/antifibrinólisis<sup>31</sup>. El equilibrio de estos cuatro sistemas es esencial para una correcta hemostasia, y una alteración de uno solo de sus componentes puede producir una trombosis o una hemorragia. Todos ellos están coordinados por la trombina (Figura 1).

### **2.2. Trombofilia y riesgo de trombosis.**

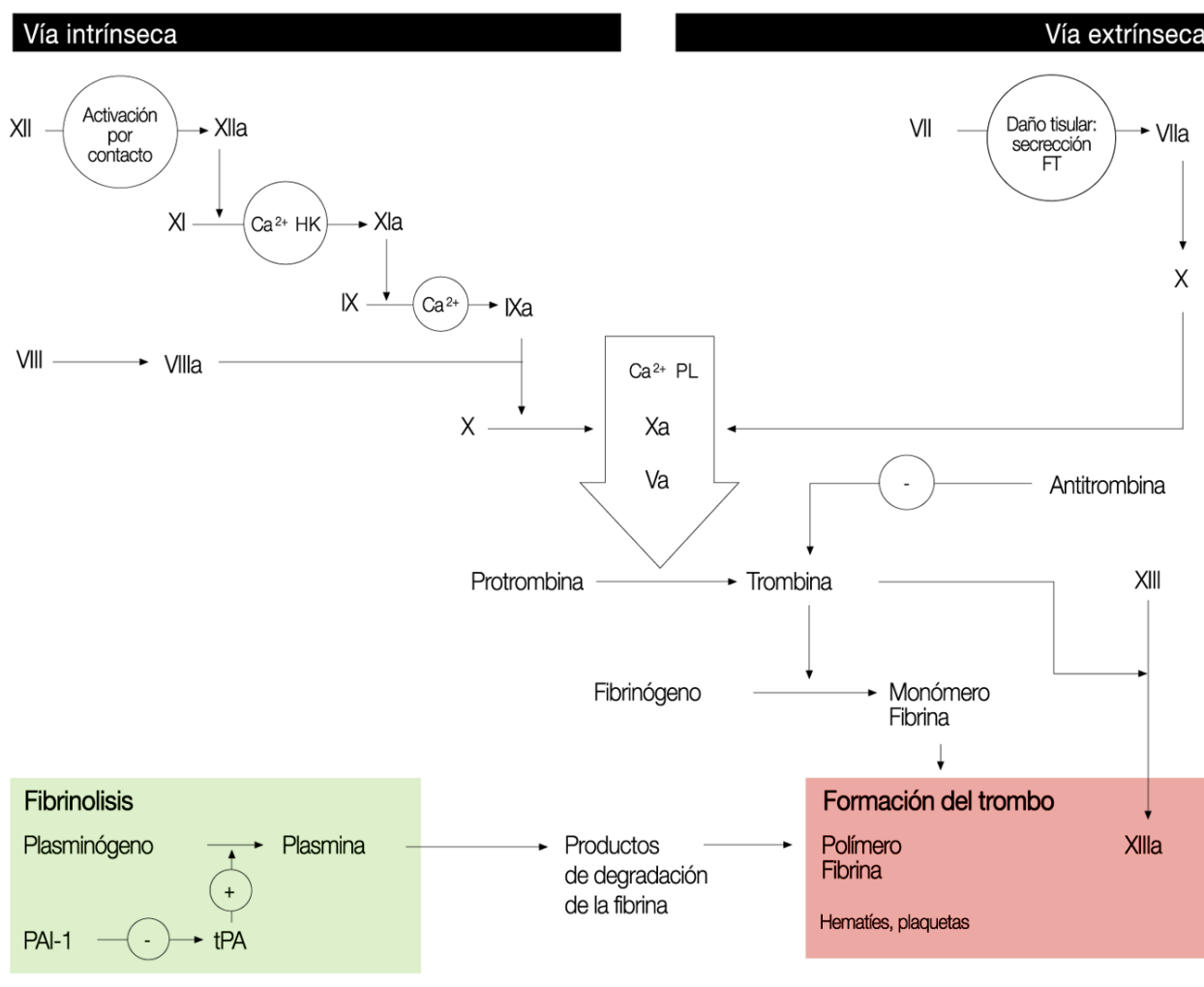
La trombofilia se define como el conjunto de alteraciones en el proceso de hemostasia que predisponen a desarrollar episodios trombóticos (venosos o arteriales). En ocasiones nos referimos a ella como estado de hipercoagulabilidad, siendo más correcto el término estado protrombótico, que engloba no sólo las anomalías de la

coagulación, sino también la disfunción plaquetaria o las situaciones que dificultan el proceso de fibrinolisis<sup>32</sup>.

**Figura 1.** Esquema del proceso de hemostasia (Vías de la coagulación).

## Proceso de hemostasia

Vías de la coagulación



Resumen esquemático de las vías de la coagulación y los elementos que intervienen en los procesos de fibrinolisis y trombosis. HK: kinasas tisulares, FT: factor tisular, PL: fosfolípidos de membrana, tPA: activador tisular del plasminógeno, PAI1: inhibidor de tPA.

Las trombofilias pueden ser congénitas o adquiridas, y están presentes en aproximadamente un 1 - 14% de la población general<sup>33-36</sup>. Entre los estados protrombóticos adquiridos más frecuentes se encuentran el síndrome antifosfolípido (SAF), la hiperhomocisteinemia, los síndromes mieloproliferativos (como la trombocitemia esencial y la policitemia vera) y el cáncer. Las trombofilias congénitas



más comunes son la resistencia a la Proteína C activada (RPCA) secundaria a la mutación del factor V Leiden (FVL), la mutación G20210A del gen de la protrombina (G20210A-PT), la deficiencia de Proteína C (PC) o Proteína S (PS) y el déficit de antitrombina III<sup>14</sup>(AT-III), además de la hiperhomocisteinemia secundaria a la mutación C677T del gen de la metil-tetra-hidro-folato reductasa (MTHFR). La prevalencia de estas alteraciones en la población general y en pacientes con isquemia cerebral en base a la evidencia disponible hasta la fecha se muestra en la Tabla 1.

**Tabla 1.** Prevalencia de algunas alteraciones hematológicas y de la coagulación en la población general y en paciente con ictus.

Trombofilias	Prevalencia en la población general	Prevalencia en pacientes con ictus
FV Leiden	5-7% <sup>34</sup>	13,6% <sup>37,38</sup>
Déficit PC/PS	1/1000-1/5000 <sup>39</sup>	0- 21%* <sup>40</sup>
Déficit de Antitrombina III	1/1000-1/5000 <sup>39</sup>	0-21%* <sup>40</sup>
Mut G20210A Protrombina	2,5%, 1-4% <sup>33,41</sup>	9,7% hetero/2,7% homocigoto <sup>42,43</sup>
Anticuerpos antifosfolípido/SAF	2-12% <sup>44-47</sup>	-
Trombocitemia esencial	1,5/100.000 <sup>48</sup>	-
Policitemia Vera	2/100.000 <sup>48</sup>	-
Mutación MTHFR- Hiperhomocisteinemia	40-50% heterocigotos 5-15% homocigotos <sup>49</sup>	-

Prevalencia de los diferentes estados procoagulantes en población general/ isquemia cerebral basado en la evidencia disponible. PC: proteína C; PS: proteína S, MTHFR: metil-tetra-hidro-folato reductasa, SAF: síndrome antifosfolípido. \* Estudio conjunto de prevalencia de déficit de PC,PS y ATIII, incluye datos heterogéneos que se refleja en la variabilidad de los porcentajes. .

Las trombofilias se han identificado como factor etiológico en el desarrollo de la trombosis venosa. En los últimos años algunas de ellas también han sido relacionadas, con mayor o menor evidencia, con la isquemia cerebral arterial y otros fenómenos trombóticos arteriales<sup>14</sup> (Tabla 2).

A continuación se explica para cada trastorno la evidencia hasta el momento de su relación con la patogenia de la isquemia cerebral y trombosis.

**Tabla 2.** Clasificación de algunas alteraciones hematológicas y de la coagulación según su evidencia de asociación a fenómenos trombóticos.

Alteraciones hematológicas asociadas a ictus isquémico	Alteraciones de la coagulación con alta evidencia de predisposición a trombosis (trombofilias mayores)	Alteraciones de la coagulación con alguna evidencia de predisposición a trombosis
Anticuerpos antifosfolípido	<b>Congénitas</b>	
Déficit de Antitrombina III	FV Leiden*	Disfibrinogenemia
Anemia ferropénica	Déficit de PC*	Factor IX elevado
Síndrome hipereosinofílico	Déficit de PS*	Factor VIII elevado
Hiperfibrinogenemia	Mut G20210A Protrombina*	Factor XI elevado
Leucemia	<b>Adquiridas</b>	Déficit factor XII
Macroglobulinemia	Síndrome antifosfolípido	Déficit de plasminógeno
Mieloma	Trombocitemia esencial	Déficit de Proteína Z
Hiperhomocisteinemia	Policitemia Vera	Déficit tPA
Embolia grasa, de líquido amniótico o cartilaginoso.	PTT	

Se presentan diferentes situaciones procoagulantes según la evidencia conocida en cuanto a su relación con fenómenos trombóticos o isquemia cerebral. \*Subgrupo de trombofilias congénitas; FV: factor V; PC: proteína C; PS: proteína S, PTT: púrpura trombótica trombocitopénica tPA: activador tisular del plasminógeno. Adaptado de Levine y cols<sup>14</sup>.

## 2.3. Trombofilias adquiridas como causa de ictus isquémico arterial.

### 2.3.1. Síndrome antifosfolípido y anticuerpos antifosfolípido.

El síndrome antifosfolípido es una enfermedad autoinmune caracterizada por la presencia de autoanticuerpos procoagulantes y evidencia clínica de trombosis que afecta a ambos sexos y a cualquier edad o pérdidas fetales recurrentes en mujeres, siendo responsable de hasta un 20% de los fenómenos de trombosis recurrente en población joven<sup>50</sup>. Pueden existir en algunos pacientes anticuerpos antifosfolípido dirigidos contra diferentes dianas, de los cuales el más común es el anticoagulante lúpico. La afectación vascular por trombosis en el SAF se caracteriza por la activación de plaquetas, monocitos y células endoteliales y secreción de citoquinas proinflamatorias que lleva a la oclusión vascular.

La isquemia cerebral es una causa frecuente de morbilidad entre los pacientes con SAF, tanto primario como secundario (definido como el asociado a otras conectivopatías). Las trombosis arteriales que causan infarto cerebral o ataque isquémico transitorio (AIT) pueden ser la manifestación inicial hasta en el 20% de los pacientes<sup>50,51</sup>. Generalmente afecta a arterias de gran calibre como la arteria cerebral media, aunque vasos de menor calibre pueden también verse afectados.

## 2.3.2. Hiperhomocisteinemia

La homocisteína es un aminoácido azufrado producto del metabolismo de la metionina presente en muy baja concentración en el organismo. Los niveles plasmáticos de homocisteína pueden estar aumentados en relación a factores fisiológicos como la edad, el sexo masculino, o la menopausia. El hábito tabáquico, enfermedades crónicas como la insuficiencia renal o toma de fármacos como carbamacepina, fenitoína y metotrexato también están relacionados con la hiperhomocisteinemia. Defectos genéticos como la mutación C677T del gen de la MTHFR, u otras menos frecuentes como la de la cistationina sintasa producen aumento de homocisteína en sangre por defectos en su metabolismo, en el que también intervienen como cofactores las vitaminas B6, B12 y el ácido fólico<sup>49</sup>.

La hiperhomocisteinemia produce daño endotelial y arteriosclerosis precoz con rápida evolución hacia la oclusión de arterias y arteriolas, aunque la fisiopatología de esta vasculopatía no es bien conocida<sup>49,52</sup>. En estudios epidemiológicos se han encontrado niveles elevados de homocisteína en sangre entre pacientes con isquemia cerebral que se relacionarían con mayor riesgo de patología vascular cerebral<sup>53</sup> (OR 1,26; IC 1,14-1,40), así como trombosis en otras localizaciones.

La homocisteinemia no es un análisis obligado, aunque sí recomendado, en el estudio de patología trombótica<sup>54,55</sup>. Además, es recomendado su tratamiento por las guías actuales en patología cerebrovascular<sup>23</sup> mediante el uso de suplementos vitamínicos en casos de hiperhomocisteinemia adquirida de origen carencial. Aunque algunos estudios no son concluyentes en la reducción del riesgo de infarto cerebral tras el tratamiento<sup>49,56,57</sup>. Sin embargo, un ensayo clínico y un completo metaanálisis reciente<sup>58,59</sup> sugiere que la administración de complejo de vitamina B y ácido fólico en

pacientes con ictus no antiagregados disminuiría el riesgo de patología vascular sintomática, aunque no se ha demostrado una disminución de la progresión de la enfermedad de pequeño vaso cerebral en estos pacientes<sup>60</sup>.

### **2.3.3. Cáncer.**

Existen alteraciones en los factores de coagulación en un 50% de los pacientes oncológicos, y hasta en el 90% de los pacientes con un tumor metastático, dando lugar a una coagulopatía intravascular diseminada, leve pero persistente. Las células tumorales favorecen la agregabilidad plaquetaria y la secreción de factores procoagulantes por parte de las células endoteliales<sup>61</sup>.

La incidencia de trombosis venosa en pacientes oncológicos se estima entre el 10-20% de los pacientes con cualquier tipo de tumor. Sin embargo, en registros de autopsias este porcentaje alcanza a uno de cada dos pacientes, siendo la tromboembolia pulmonar el hallazgo más frecuente con un 26% del total. Los factores que favorecen el desarrollo de una trombosis venosa en un paciente con cáncer son la edad avanzada, obesidad, infección intercurrente, insuficiencia renal, enfermedad pulmonar o antecedente de trombosis arterial<sup>61</sup>. Respecto a las características del tumor, los factores asociados a trombosis tanto venosa como arterial son el tipo histológico adenocarcinoma, los tumores de estirpe hematológica, la localización pulmonar del tumor primario, la presencia de extensión linfática o a distancia, los portadores de un catéter central permanente para administración de tratamiento, el tratamiento con quimioterapia o agentes antiangiogénicos y el tiempo perioperatorio en aquéllos que son tratados con cirugía. La presencia concomitante de otro estado de hipercoagulabilidad como el FVL o la mutación G20210A-PT se asocia a un incremento de OR para fenómenos trombóticos de 6,7 a 12,1 y 17,5, respectivamente.

### **2.3.4. Síndromes mieloproliferativos.**

Constituyen un conjunto heterogéneo las neoplasias hematológicas que tienen como característica común la proliferación descontrolada de los precursores medulares de alguna de las líneas celulares sanguíneas. Por lo común, afectan la maduración de dichos precursores en fases avanzadas de la diferenciación, como dato diferencial con respecto a los síndromes mieloproliferativos agudos.

Incluye diferentes entidades entre las que se encuentran la policitemia vera (PV), la trombocitosis esencial (TE), la leucemia mieloide crónica, leucemia granulocítica crónica y la mielofibrosis con metaplasia mieloide<sup>62</sup>.

La PV tiene una incidencia de 2 casos/100.000 habitantes y sus criterios diagnósticos incluyen la presencia de unos datos de hemoglobina > 18 g/dl en varones y > 17 g/dl en mujeres o de hematocrito > 55% en varones y > 50% en mujeres<sup>62</sup>.

La TE aparece con una incidencia estimada de 1,5 casos por 100.000 habitantes. Se define como una proliferación no reactiva de plaquetas, con cifras que superan valores normales (450.000/mm<sup>3</sup>), siendo diagnósticos valores por encima de 750.000/mm<sup>3</sup><sup>62</sup>.

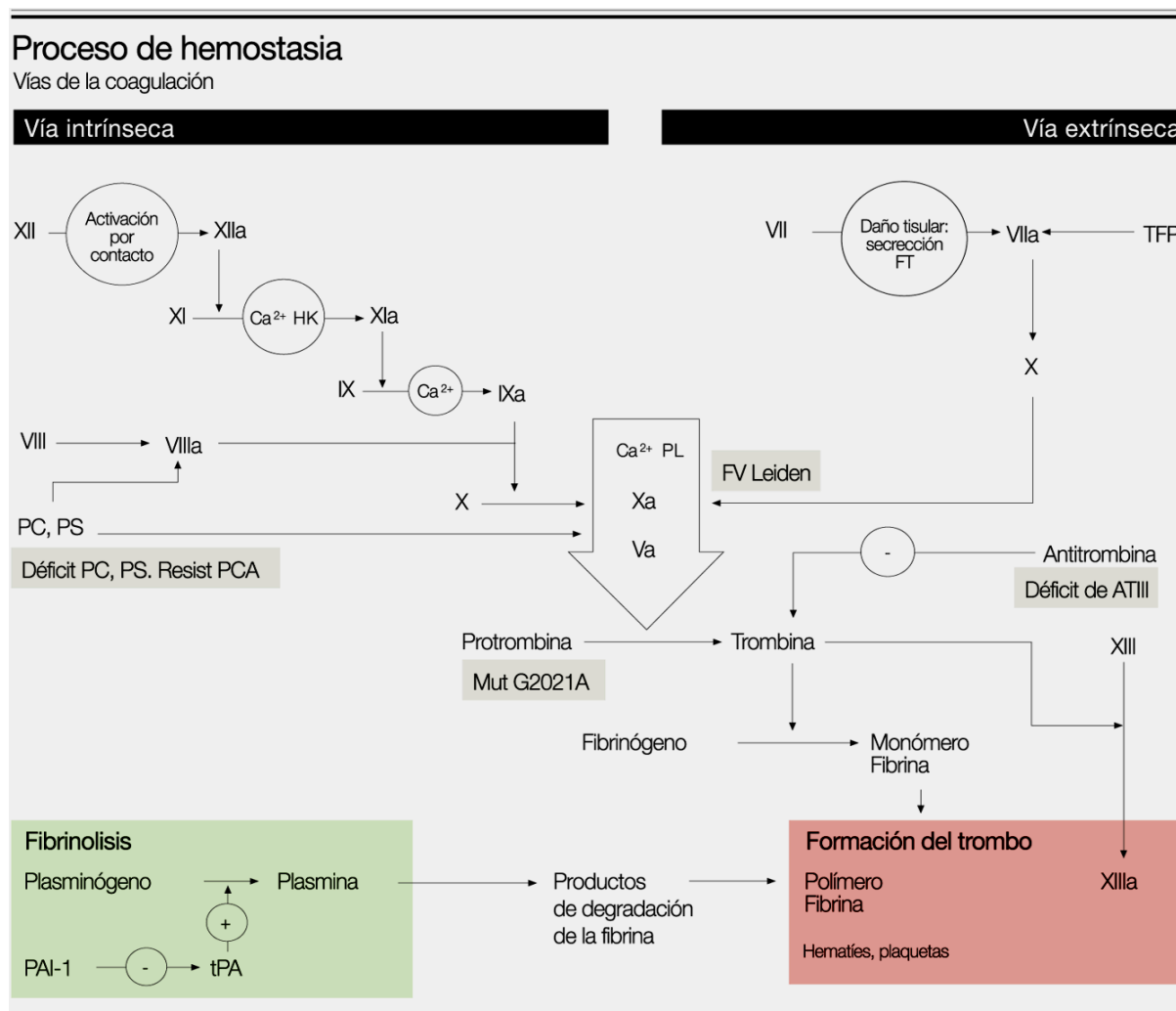
Los síndromes mieloproliferativos se asocian a fenómenos trombóticos arteriales y venosos, presumiblemente en relación al estado de hiperviscosidad que suponen, llegando a presentarse hasta en el 41% de los pacientes con PV<sup>63</sup>.

La mutación Val617Phe JAK2 se identificó en un alto porcentaje de pacientes con síndromes mieloproliferativos (mayor del 50%), en especial entre los pacientes con PV (hasta el 97%)<sup>64,65</sup>, y constituye por tanto una herramienta esencial en el diagnóstico diferencial de esta patología. Las complicaciones trombóticas podrían ser más frecuentes entre los pacientes portadores de la mutación<sup>66</sup>.

## **2.4. Trombofilias congénitas como causa de ictus isquémico arterial.**

Si bien la relación etiopatogénica de las trombofilias congénitas con la trombosis venosa cerebral está bien definida, estando presentes hasta en un tercio de los pacientes<sup>67-69</sup>, su relación con la isquemia arterial cerebral es un tema de mayor controversia<sup>3,24,32,70-82</sup>. Sin embargo, su influencia en los sistemas de coagulación/fibrinólisis está bien estudiada (Figura 2).

**Figura 2.** Trombofilias congénitas. Mecanismos de acción procoagulante o antifibrinolítica



Esquema de las vías de coagulación y fibrinólisis, en los recuadros grises se localizan los lugares de interacción de las diferentes trombofilias congénitas para producir su acción procoagulante. FT: factor tisular, HK: kinasas tisulares, PL: fosfolípidos, PC: proteína C, PS: proteína S, PCA: Proteína C activada, ATIII: antitrombina III, tPA: activador tisular de plasminógeno, PAI1: inhibidor de tPA.

Desde hace unos años se ha destacado la alta prevalencia de trombofilias congénitas en pacientes con infarto cerebral, presentándose hasta en un 5-10% en población joven con ictus sin otros factores de riesgo asociados<sup>3,14,69,71-73</sup>. En meta-análisis previos se ha demostrado una débil asociación entre el ictus isquémico y algunas trombofilias genéticas (FVL, mutación de la MTHFR y mutación G20210A-PT)<sup>3,83,84</sup>. Uno de ellos analizó la asociación entre las trombofilias y la isquemia en la circulación arterial<sup>85</sup> (isquemia cerebral, infarto de miocardio o arteriopatía periférica) y encontró una mayor frecuencia en pacientes menores de 55 años y en mujeres. En otro, se encontró una relación entre la RPCA secundaria a FVL y la isquemia cerebral a edades temprana en una serie de familias con la mutación<sup>86</sup>.

Entre los pacientes con trombofilias congénitas, la edad típica para el primer episodio de trombosis (generalmente referido a trombosis venosa) suele acaecer antes de los 45 años de edad, aunque puede ocurrir desde la edad pediátrica a edades más avanzadas<sup>14</sup>. Clínicamente, se presentarán como trombosis espontáneas o episodios recurrentes trombóticos en ausencia de otros factores de riesgo.

## **2.4.1. Mutación G20210A del gen de la Protrombina.**

La mutación G20210A-PT tiene una prevalencia estimada entre el 1-4% en la población general, siendo más prevalente en los países del sur de Europa (3% frente 1,7% en el norte)<sup>33</sup>. El cambio de guanina a adenina en el nucleótido 20210 de la región 3' no traducida produce una variante que no ocasiona ninguna alteración estructural de la molécula de protrombina, aunque sí hace que sus niveles en plasma sean superiores.

## **2.4.2. Factor V Leiden.**

La mutación del factor V conocida como factor V Leiden tiene una prevalencia estimada del 7% en heterocigosis<sup>32</sup>. Se caracteriza por presentar la sustitución Arg506Gln. La ausencia de Arg-506 en el FVL impide que la proteína C activada rompa este enlace, de ahí que sea resistente a la inactivación y ésta se produzca mucho más lentamente, dando lugar a un aumento del riesgo de trombosis en los portadores de esta mutación<sup>87</sup>.

## **2.4.3. Resistencia a la Proteína C activada.**

En más del 90% de los casos los pacientes que presentan resistencia a la proteína C activada, ésta es secundaria a la mutación del factor V conocida como FVL. La RPCA puede observarse también en pacientes con otra mutación muy poco frecuente (FVHR2 o haplotipo HR2 del factor V), o bien en pacientes con niveles elevados de factor VIII, portadores de anticoagulante lúpico, mujeres embarazadas o déficit de proteína S. Existe una relación lineal entre el riesgo de trombosis y el grado de resistencia<sup>87</sup>.

## 2.4.4. Déficit de Proteínas C y S.

La proteína C es una proenzima que, tras su activación por trombina, se transforma en la proteína C activada, la cual, junto con su cofactor la proteína S, inactiva a los cofactores de la coagulación Va y VIIa. La PS, gracias a su mayor afinidad por las superficies cargadas negativamente, coloca a la PC activada donde están teniendo lugar las reacciones de la coagulación y donde puede ejercer su función anticoagulante. La PS también tiene actividad anticoagulante independiente de la PC activada<sup>31</sup>.

## 2.4.5. Déficit de Antitrombina III.

La antitrombina actúa como principal inhibidor de las enzimas de la coagulación. Su principal diana es la trombina, pero también inhibe a los factores Xa, XIIa, XIa y IXa. Su actividad inhibitoria es débil, pero se estimula considerablemente en presencia de glicosaminoglicanos presentes en la superficie de las células endoteliales<sup>31</sup>. El déficit de este componente esencial del sistema de coagulación está presente en una de cada 1000-5000 personas sanas<sup>39</sup>. Supone una causa establecida de trombosis venosas y estudios previos muestran una incidencia aumentada en pacientes con ictus<sup>39</sup>

## 2.5. Anticoncepción hormonal y otros tratamientos hormonales con estroprogestágenos como factores asociados a trombosis.

La anticoncepción hormonal (ACH) provoca un desequilibrio entre los sistemas de coagulación y anticoagulación, con aumento de fibrinógeno, protrombina, factores VII, VIII y X, descenso de factor V, disminución de actividad de antitrombina<sup>88-91</sup> e incremento de la RPCA, mediado por déficit de PS<sup>92</sup>.

La ACH combinada (estrógenos más progestágenos) predispone al desarrollo de trombosis venosa en 3/10.000 usuarias, mientras que la trombosis arterial es menos frecuente (1 por cada 5-10 venosas). Se consideraba que sólo los estrógenos eran causantes de su efecto protrombótico, pero se ha observado que la capacidad antiestrogénica del progestágeno es igualmente importante<sup>93</sup>. El riesgo asociado al uso de ACH parece actuar sinérgicamente con otras condiciones protrombóticas



(aumento de riesgo entre 5-10 veces si se asocia a RPCA y de 2-5 veces si se asocia a FVL o mutación G20210A-PT), aunque la ausencia de las mismas no excluye la aparición de trombosis, por lo que actualmente el despistaje de trombofilias congénitas previo a la administración de ACH no está generalizado<sup>94</sup>.

Otros usos de terapia hormonal con estro-progestágenos como la terapia hormonal sustitutiva perimenopausia (THS), la contracepción de emergencia<sup>95</sup>, la terapia hormonal en cáncer de ovario o mama, o la estimulación hormonal previa a la fecundación in vitro asocian también un riesgo aumentado de desarrollar fenómenos trombóticos<sup>96-98</sup>.

## 2.6. Estudio de Trombofilias

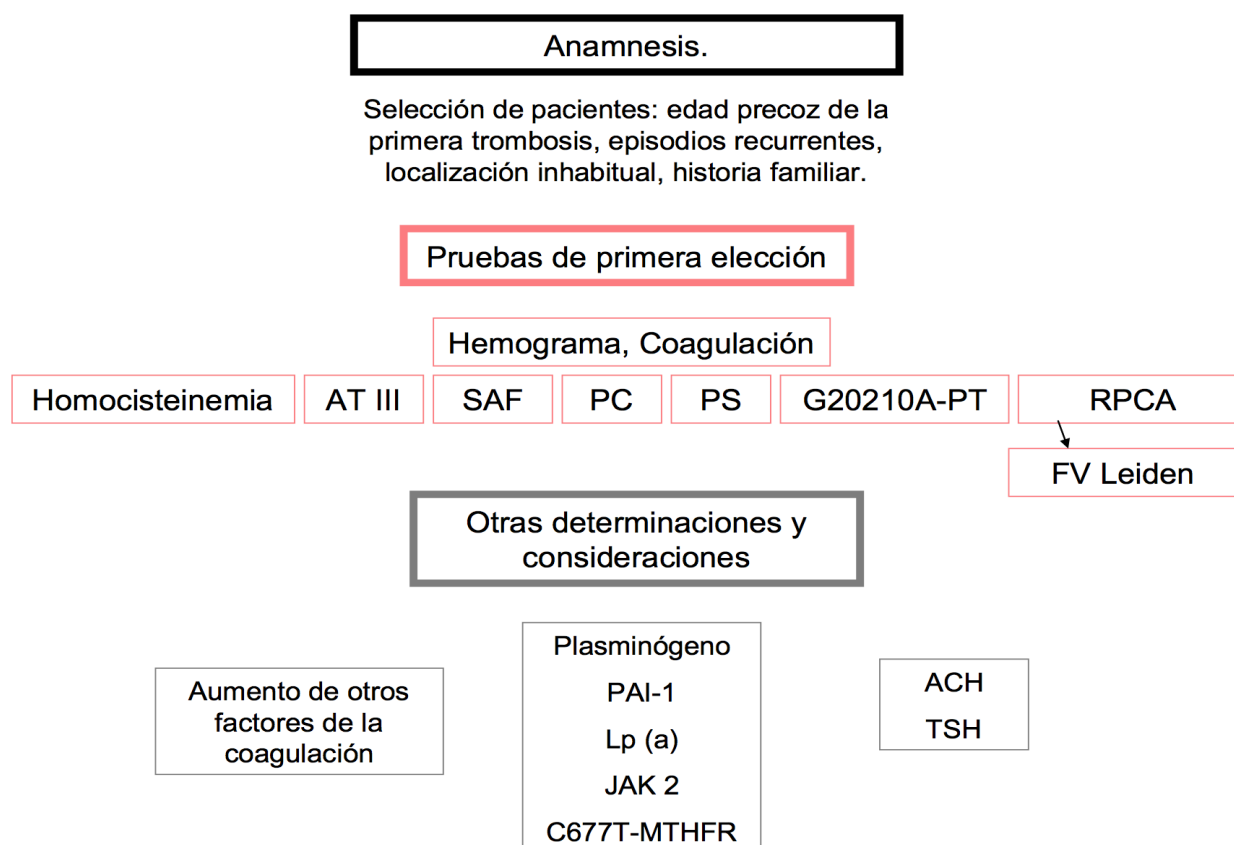
A pesar de estos datos/evidencias, en las guías de enfermedad cerebrovascular sólo las trombofilias adquiridas, (SAF, síndromes mielodisplásicos, estados protrombóticos en el cáncer) se contemplan como causas inhabituales de isquemia cerebral, mientras que las trombofilias congénitas siguen sin ser consideradas como mecanismos causales directos del ictus<sup>6</sup>. Según algunos autores sería necesaria la coexistencia de más de una trombofilia congénita o adquirida, o su asociación a alguna otra situación protrombótica (cáncer, inmovilización prolongada, quimioterapia intravenosa, embarazo o tratamiento hormonal con estrógenos) para el desarrollo de isquemia cerebral<sup>14</sup>.

Al neurólogo le surgen varias dudas a la hora del considerar el estudio de trombofilias en un paciente con isquemia cerebral, siendo las principales a quién, cuándo y qué factores analizar (congénitos, adquiridos), así como la interpretación de resultados que pueden verse artefactados en fase aguda y, por supuesto, el significado clínico de estos resultados<sup>14,69</sup>. De hecho, el estudio rutinario de alteraciones protrombóticas en paciente con ictus ha llegado a ser desaconsejada por su baja evidencia de asociación al ictus, su elevado coste y las posibles complicaciones derivadas de su tratamiento con anticoagulantes o antiagregantes plaquetarios<sup>40</sup>. En otras publicaciones sugieren que estas determinaciones (llamativamente no incluyen la mutación G20210A-PT entre los parámetros a evaluar) estarían indicadas en grupos específicos de pacientes,

que incluirían a pacientes de edad menor a 50 años, con ictus de repetición sin causa filiada, trombosis venosas previas o antecedentes familiares de trombosis venosa o alteraciones en el estudio básico de coagulación<sup>32</sup>. Otro problema surge de la disponibilidad de estos test, que no está generalizada en todos los centros y la interpretación de los resultados, que debe ser realizada por hematólogos expertos.

Un buen estudio de trombofilia debe incluir la identificación de proteínas inhibidoras (anticoagulantes naturales), análisis genético de las trombofilias más frecuentes, anticuerpos antifosfolípido, algunos marcadores de hipercoagulabilidad y el estudio de los activadores e inhibidores de la fibrinólisis<sup>24</sup>. En la Figura 3 se recoge una propuesta de algoritmo diagnóstico en pacientes con sospecha de trombofilia.

**Figura 3.** Algoritmo de trabajo para el estudio básico de trombofilias.



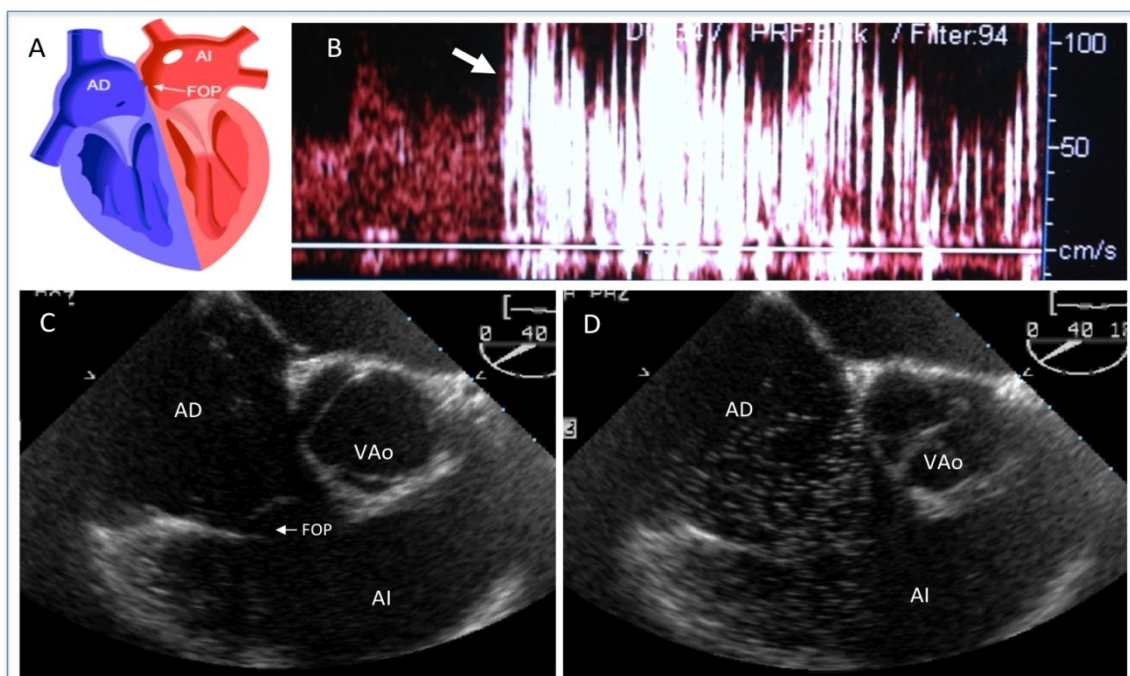
Propuesta de protocolo de estudio de trombofilias, siendo las principales alteraciones a evaluar aquéllas más prevalentes (primera elección), siempre en base a una anamnesis detallada. AT III: déficit de antitrombina III, SAF: síndrome antifosfolípido, PC: déficit de proteína C, OS: déficit de proteína S, G20210A-PT: mutación del gen de la protrombina, RPCA: resistencia a la proteína C activada, FV Leiden: factor V Leiden, PAI-1: inhibidor del plasminógeno, LP(a): lipoproteína a, ACH: anticoncepción hormonal, TSH: terapia sustitutiva hormonal. Adaptado de P. Marco-Vera<sup>99</sup>

## 3. Foramen oval permeable.

El foramen oval es una discontinuidad fisiológica del tabique interauricular cardiaco que permite el paso, durante la vida fetal, de la sangre oxigenada de la aurícula derecha a la izquierda evitando de este modo su entrada en los pulmones. Con los cambios en la circulación que se producen en el momento del nacimiento, el aumento de la presión en la aurícula izquierda favorece su cierre progresivo.

La persistencia del foramen oval o foramen oval permeable (FOP) es una malformación cardiaca que resulta de la persistencia de la comunicación interauricular tras el nacimiento (Figura 4). Su prevalencia varía entre 17-35% de la población, según estudios<sup>100-101</sup>. En general es asintomático.

**Figura 4.** Foramen oval permeable



**A:** esquema de las cavidades cardiacas con la presencia de un FOP (flecha).

**B:** monitorización Doppler transcraneal con administración de suero salino agitado y maniobra de Valsalva en el que se observan más de 10 señales (flecha) con patrón ducha, lo que corresponde con un cortocircuito de tamaño moderado.

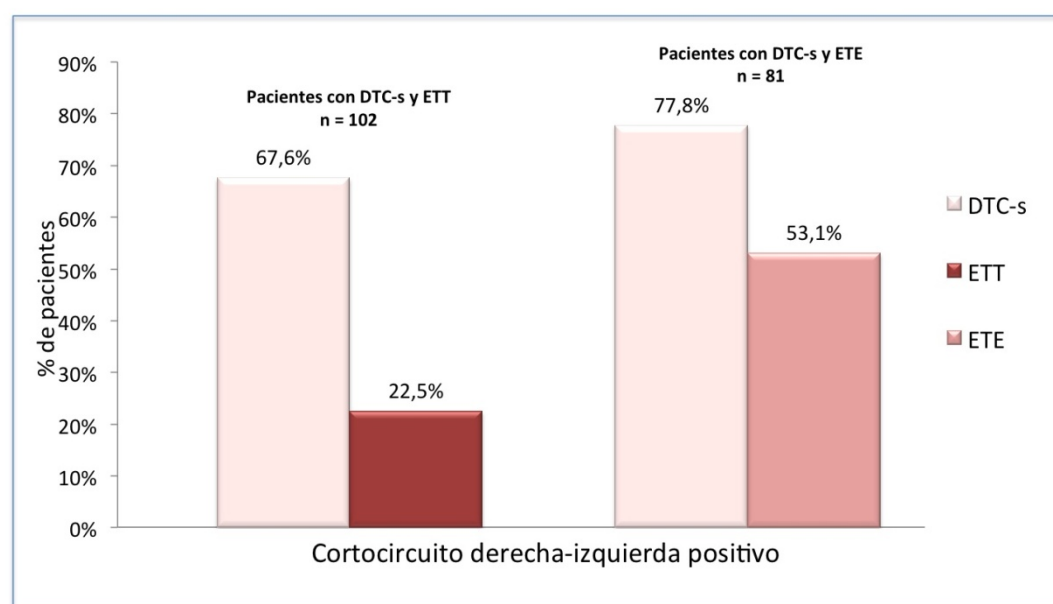
**C:** ETE en el que se observa la presencia de un FOP (flecha).

**D:** mismo paciente de la imagen C tras la administración de suero salino agitado en el que se advierte la presencia de microburbujas en la AD, pero también su paso hacia la AI a través del FOP.

AD: aurícula derecha; AI: aurícula izquierda; FOP: foramen oval permeable; VAo: válvula aórtica. ETE: ecocardiograma transesofágico. Adaptado Martínez-Sánchez y cols<sup>100</sup>.

El FOP puede visualizarse en un ecocardiograma transtorácico (ETT) aunque la técnica de referencia es el ecocardiograma transesofágico (ETE). El Doppler transcraneal con suero salino agitado (DTC-s) es una técnica de cribado muy sensible para diagnosticar un cortocircuito derecha-izquierda por lo que se utiliza como primer paso para el estudio de un posible FOP<sup>100</sup> en los pacientes con ictus (Figura 4). El DTC-s puede detectar cortocircuitos fisiológicos de muy pequeño tamaño que no se relacionan con un FOP por lo que la confirmación de éste requiere su observación anatómica mediante ecocardiografía. La figura 5 muestra un estudio realizado por nuestro grupo en el que se observa que la detección de cortocircuito derecha-izquierda, de cualquier tamaño, es mucho más frecuente con el DTC-s que con ETT o ETE.

**Figura 5.** Detección de cortocircuito derecha-izquierda mediante DTC-s, ETT y ETE



Estudio observacional de pacientes <55 años con ictus isquémico de origen indeterminado a los que se les realizó una monitorización con DTC-s para detectar cortocircuito derecha izquierda, así como ETT y ETE según protocolo.  $P < 0,01$  para la detección de cortocircuito D-I con DTC-s y ETT, así como con DTC-s y ETE. Modificado de Martínez-Sánchez y cols<sup>100</sup> DTC-s: Doppler transcraneal con suero salino agitado; ETT: ecocardiograma transtorácico; ETE: ecocardiograma transesofágico.

## 3.1. Foramen oval permeable e ictus

La presencia de un FOP puede facilitar embolias paradójicas de trombos situados en el sistema venoso (por ejemplo venas profundas de miembros inferiores) a la circulación arterial. En ese sentido se han desarrollado varios estudios con objeto de establecer

una relación entre su presencia y la isquemia cerebral, encontrando una mayor frecuencia de FOP entre pacientes con ictus isquémico que en pacientes control (40% vs. 10%)<sup>2,102,103</sup>. Se ha estudiado el valor de la presencia de FOP, bien aislado o asociado a aneurisma del septo interauricular (ASA) en el paciente joven con ictus como posible factor etiológico, con una OR de 1,83 y 15,59, respectivamente<sup>104</sup>.

Sin embargo, la presencia de FOP no se ha demostrado como factor de riesgo de recurrencia de ictus, ni en solitario ni en combinación con ASA<sup>105</sup>, y actualmente no se aconseja su cierre percutáneo como medida de prevención secundaria en base a los resultados del estudio CLOSURE I<sup>106</sup> y otros ensayos clínicos más recientes como el PC-Trial<sup>107</sup> o el RESPECT<sup>108</sup> que compararon el cierre percutáneo con el tratamiento médico en la prevención de recurrencias. A pesar de ello, algunos especialistas, de acuerdo con el estudio previo PRECISE<sup>109</sup>, siguen considerándolo como una técnica a aplicar en los pacientes si presentan ictus recurrentes<sup>104,110-112</sup>. Los últimos estudios de meta análisis parecen estar de acuerdo en la ausencia de indicación del cierre percutáneo del FOP en general en los pacientes con ictus<sup>113</sup>; si bien en pacientes con FOP que condicione un gran cortocircuito<sup>114</sup> y en pacientes con ictus criptogénico podría aportar un beneficio mayor que el tratamiento médico aislado<sup>115</sup>.

### 3.2. Foramen oval permeable y trombofilia.

Existe escasa evidencia sobre la relación de FOP y trombofilias en el desarrollo de embolismo paradójico. La mutación G20210A-PT, pero no el FVL, ha sido relacionados con la presencia de FOP en adultos jóvenes con isquemia cerebral, lo cual podría reflejar una susceptibilidad a desarrollar trombosis venosas que, posteriormente, darían lugar a embolias hacia la circulación arterial a través del FOP<sup>116-118</sup>.

## 4. Migraña

La migraña es una enfermedad de causa desconocida que tiene como síntoma principal el dolor de cabeza, usualmente muy intenso y capaz de incapacitar a quien lo sufre. Es una entidad muy frecuente que afecta a entre el 12% y el 16% de la

población general, siendo la prevalencia más alta en las mujeres. El 80% de los pacientes migrañosos presenta su primer ataque antes de los 30 años. Para este estudio hemos utilizado los criterios diagnósticos de migraña y migraña con aura vigentes en el periodo de inclusión de pacientes según la II clasificación de la *International Headache Society* (ICHD II) de 2004<sup>119</sup> que se detallan en la Tabla 3, aunque recientemente estos criterios han sido actualizados<sup>120</sup>. La única diferencia en los diagnósticos de migraña (1.1) y migraña con aura (1.2) que utilizamos respecto a la nueva clasificación (ICHD III, 2013) suponen la inclusión de la migraña retiniana en el grupo de migraña con aura, cuando en la clasificación de 2004 se incluía como un tipo independiente de cefalea primaria. Ninguno de nuestros pacientes presentó este tipo de cefalea y por ello los resultados serían válidos también con la clasificación actual.

**Tabla 3.** Criterios diagnósticos de migraña (ICHD II)

Migraña sin aura	Migraña con aura
<b>A.</b> Al menos 5 ataques que cumplan los criterios B-D	<b>A.</b> Al menos 2 ataques que cumplan con el criterio B
<b>B.</b> Cefalea que dura de 4 a 72 horas (sin tratamiento o insuficientemente tratado)	<b>B.</b> Migraña con aura que cumpla con los criterios B-C para alguna de las subformas (migraña con aura típica, cefalea no migrañosa con aura típica, aura típica sin cefalea, migraña hemipléjica familiar, migraña hemipléjica esporádica, o migraña tipo basilar)
<b>C.</b> Cefalea que reúna dos de las siguientes características: Localización unilateral Característica pulsátil De intensidad moderada a severa Empeora por actividad física habitual	<b>C.</b> No atribuida a otra enfermedad
<b>D.</b> Durante la cefalea ocurra uno de los siguientes: Náuseas y vómitos. Fotofobia o fonofobia.	
<b>E.</b> No atribuida a otra enfermedad	

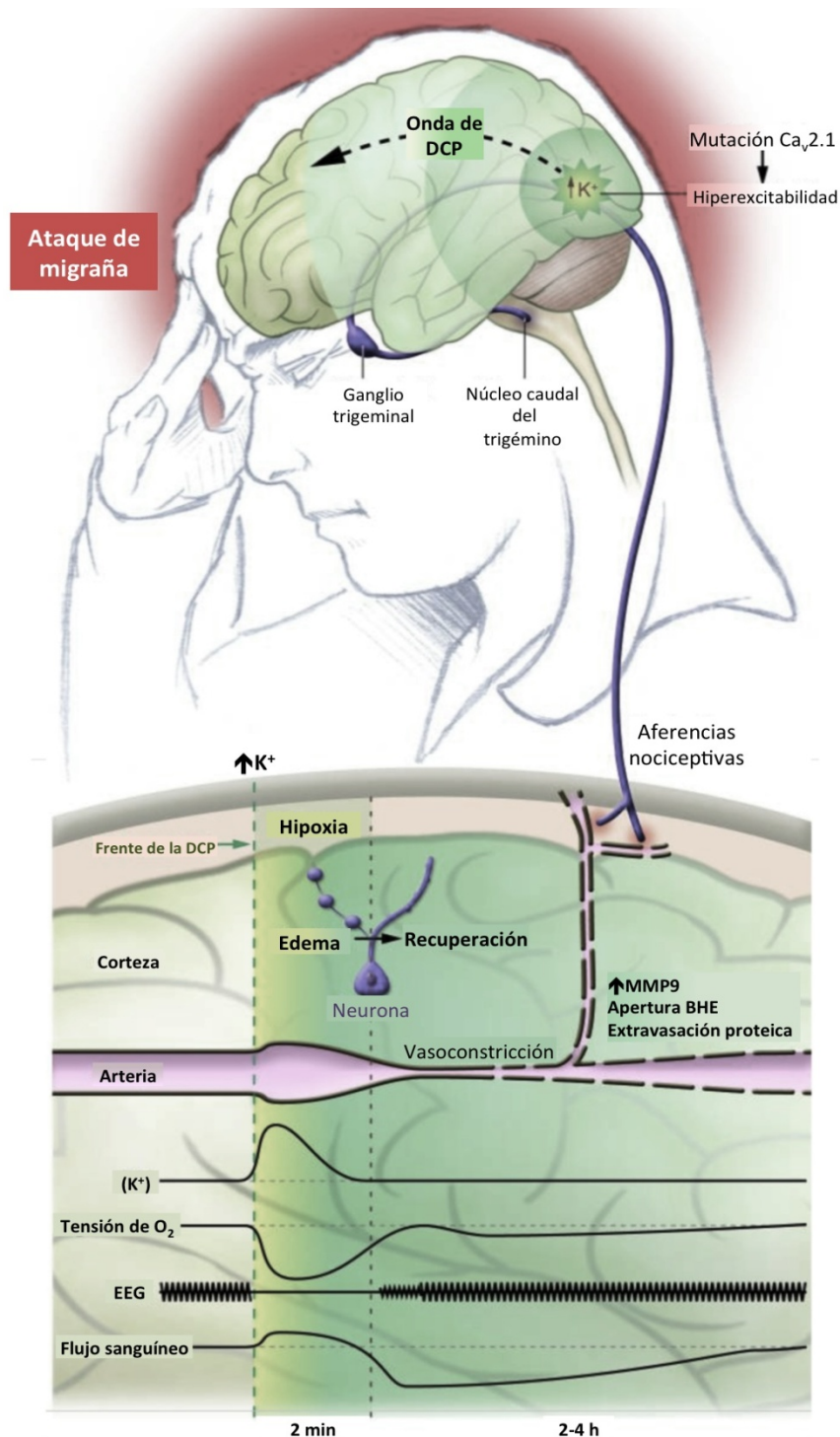
Resumen de los criterios diagnósticos de migraña y migraña con aura de la International Classification Headache Disease II (ICHD-II)<sup>119</sup>.

Se han postulado varias hipótesis para explicar los desencadenantes de los fenómenos dolorosos y no dolorosos que ocurren durante los ataques de migraña. La teoría trigémino-vascular sugiere la activación del nervio trigémino con desarrollo de vasoconstricción y vasodilatación arterial. Por el contrario, la teoría neurogénica supone que el fenómeno inicial es la aparición de una onda de depresión cortical propagada (DCP) y por último la teoría genética basada en el hecho de que la migraña tiene un fuerte componente familiar.

En la Figura 6 se describe cómo las tres hipótesis podrían estar interrelacionadas entre sí<sup>121</sup>, ya que algunos estudios apuntan a que es la DCP la que activa al sistema trigémino-vascular y que el umbral para la producción de una DCP podría estar determinado genéticamente. La DCP se inicia con mayor frecuencia en la corteza occipital de los pacientes con migraña con aura visual, desencadenada por la elevación extracelular de los niveles de K<sup>+</sup>. Cuando los niveles de K<sup>+</sup> alcanzan el umbral crítico de 10-12 mM, se inicia una DCP que avanza a través de la corteza con una velocidad lenta de 3 mm/min. El umbral para el inicio de la DCP está reducido en pacientes con migraña hemipléjica familiar (MHF), una enfermedad autosómica dominante causada por una mutación en el gen CACNA1A del cromosoma 19, que codifica la subunidad  $\alpha_{1A}$  del canal de calcio voltaje-dependiente neuronal. La combinación de estrés y de ingesta de ciertos alimentos puede ser suficiente para iniciar la DCP en pacientes con MHF, mientras que otros requieren un estímulo mucho más fuerte.

En la parte inferior de la Figura 6 se observa un diagrama que refleja los fenómenos corticales que relacionan la DCP con el dolor migrañoso. El K<sup>+</sup> se normaliza en minutos pero la restauración del potencial de membrana en las neuronas y las células gliales es un proceso que consume mucha energía, que ocasiona un periodo de hipoxia de minutos de duración. Esta fase hipóxica se sigue de una vasoconstricción prolongada y una reducción en el flujo sanguíneo local. La hipoxia tiene varias consecuencias: las neuronas exhiben graves distorsiones morfológicas, edema y una pérdida transitoria de espinas dendríticas. La estructura dendrítica normal se restablece 15-20 minutos después, coincidiendo con la reaparición del patrón EEG normal. Además, la onda de DCP activa a las metaloproteasas de matriz 9 (MMP9) resultando en una apertura de la barrera hematoencefálica (BHE) y una extravasación de proteínas plasmáticas. La liberación de factores transportados por la sangre activa a las neuronas aferentes nociceptivas del ganglio trigeminal que inerva a las arterias meníngeas, que están conectadas al núcleo caudal del trigémino, desencadenando la crisis de migraña. Por último, la DCP facilita un mecanismo endógeno de neuroprotección que favorece la tolerancia isquémica.

**Figura 6.** Fisiopatología de la Migraña: relación entre la depresión cortical propagada, el sistema trigémino-vascular y la susceptibilidad genética



DCP: depresión cortical propagada; MHF: migraña hemipléjica familiar; EEG: electroencefalograma; MMP9: metaloproteasa de matriz 9; BHE: barrera hematoencefálica. Modificado de Takano et al<sup>121</sup>.



## 4.1. Migraña e ictus

Aunque actualmente es motivo de controversia, algunos estudios han sugerido que la migraña con aura (MA) es factor de riesgo independiente asociado a una probabilidad entre dos y ocho veces mayor de desarrollar un infarto cerebral<sup>122-126</sup> y otras complicaciones vasculares<sup>127</sup>. Esta asociación sería especialmente relevante en mujeres jóvenes en ausencia de otros factores de riesgo clásicos<sup>128-130</sup>.

Los mecanismos precisos de la relación migraña-ictus no han sido completamente probados y siguen siendo objeto de estudio<sup>131-134</sup>. Las diferentes hipótesis de esta asociación se describen en la Figura 7 e incluyen a la migraña como desencadenante de la isquemia, como factor de riesgo vascular, como consecuencia de la isquemia cerebral o bien la existencia de una fisiopatología común de los dos procesos<sup>135</sup>. Recientemente se ha demostrado cómo en los pacientes con migraña existe una disfunción endotelial con una significativa menor proporción de células precursoras endoteliales y alteración de otros marcadores bioquímicos<sup>136</sup>.

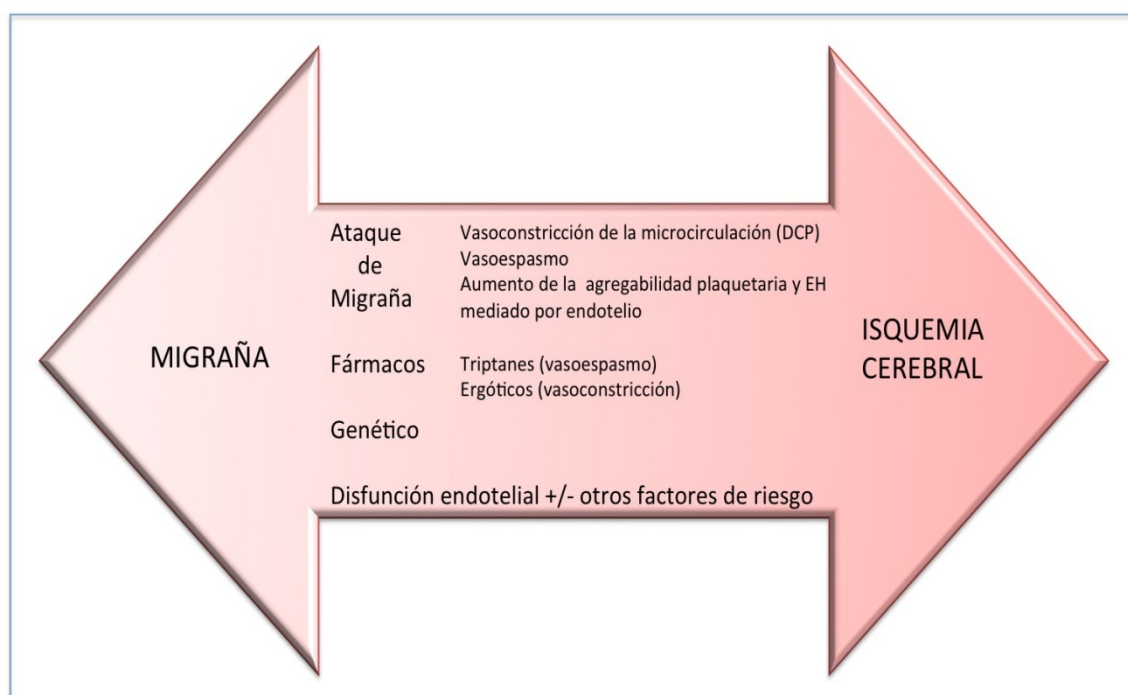
También se ha sugerido que la migraña podría suponer en realidad una expresión clínica de fenómenos embólicos repetidos<sup>137</sup>. Al menos de forma teórica, el nexo ictus-migraña también podría ser consecuencia de efectos secundarios de fármacos antimigrañosos como los triptanes o los ergóticos.

Finalmente, podría existir algún vínculo genético entre ambas entidades. Esta teoría viene apoyada por la coexistencia de migraña e ictus en entidades como la arteriopatía cerebral autonómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía (CADASIL), con un fenotipo característico, un probado origen genético y la evidencia de alteraciones crónicas en la pared de la vasculatura cerebral<sup>133-135-137,138</sup>.

Por otro lado, también se ha sugerido un papel más importante de la migraña asociada a trombofilia, en concreto a la mutación del gen de la MTHFR, en ciertos subtipos etiológicos de isquemia cerebral, como el inhabitual por disección arterial<sup>139</sup>. Curiosamente, muchos estudios sugieren que en los ataques de migraña se produce por sí mismo un estado protrombótico característico, que incluye un aumento de la

agregabilidad plaquetaria e hipercoagulabilidad, predisponiendo a la trombosis, particularmente en la migraña con aura<sup>4,137,140,141</sup>, con resultados contradictorios<sup>136</sup>, e incluso sugiriendo en una serie limitada que bajas dosis de acenocumarol podrían ser útiles en la profilaxis de la migraña<sup>142</sup>.

**Figura 7.** Desarrollo de isquemia cerebral en pacientes con migraña. Hipótesis etiológicas.



Mecanismos propuestos para explicar la posible relación etiopatogénica entre migraña e isquemia cerebral. DCP: Depresión Cortical Propagada; EH: estado de hipercoagulabilidad.

## 4.2. Migraña y trombofilia.

Aunque los resultados de los estudios que intentan asociar a las trombofilias congénitas con la presencia de migraña son contradictorios, los hallazgos sugieren que algunas alteraciones congénitas son más frecuentes en pacientes con MA<sup>139</sup>. Así, se ha observado una mayor frecuencia de la mutación G1691A del factor V y déficit de PS o PC en pacientes con MA y pacientes con isquemia cerebral en comparación con una población control<sup>141-143</sup>. Además, el polimorfismo C677T de la MTHFR está sobrerrepresentado en los pacientes con MA<sup>144</sup>, aunque el papel de este polimorfismo en la trombosis arterial y venosa cerebral es actualmente controvertido<sup>143-148</sup>. Otros

estudios no han logrado reproducir estos resultados, no encontrando una asociación estadísticamente significativa entre trombofilias congénitas como el FVL y la migraña con o sin aura<sup>141</sup>. Por otro lado, estados protrombóticos adquiridos como el SAF también se han estudiado en pacientes con migraña, con resultados contradictorios<sup>149,150</sup>.

Respecto a las mujeres en edad fértil que asocian migraña y toma de ACH, se ha demostrado que tienen un mayor riesgo de desarrollar isquemia cerebral y otras complicaciones trombóticas (RR 8,72) que las pacientes con migraña sin toma de ACH (RR 2,75)<sup>124</sup>.

### **4.3. Migraña y Foramen oval permeable.**

Es conocida la relación entre la persistencia de FOP y la presencia de MA, llegándose a establecer una relación entre el tamaño del cortocircuito derecha-izquierda y la MA<sup>151</sup>, aunque su significado patogénico es controvertido. Algunos estudios recientes describen como hipótesis que a través del FOP pasan del sistema venoso directamente al arterial sustancias vasoactivas procedentes de las plaquetas activadas, como puede ser la serotonina, que desencadenarían el episodio de migraña<sup>152</sup>. Otros describen mejoría de la migraña tras cierre percutáneo del FOP<sup>153-155</sup>, aunque también se han descrito series con empeoramiento de la migraña tras el cierre percutáneo en pacientes con ictus<sup>156</sup>.

En datos de un estudio previo de nuestro grupo de investigación del periodo 1994-2005 no se observó una mayor presencia de FOP en pacientes con migraña o migraña con aura, pero sí de FOP+ASA (OR 5)<sup>102</sup>.

Como síntesis de la evidencia disponible descrita en la introducción, remarcamos que las causas habituales de ictus isquémico relacionadas con la presencia de factores de riesgo vascular clásicos son menos frecuentes entre los pacientes menores de 55 años, y un alto porcentaje es dado de alta sin un claro diagnóstico etiológico.

Hasta el momento, existe una evidencia clara de la asociación entre las trombofilias y el desarrollo de trombosis venosas, tanto sistémicas como cerebrales. Sin embargo, la posible relación etiopatogénica con la isquemia cerebral de origen arterial está en discusión para algunas de estas alteraciones.

La asociación entre FOP y trombofilias congénitas en pacientes menores de 55 años con ictus, que aumentarían el riesgo de trombosis venosa y embolia paradójica, no es completamente conocida.

Por otra parte, existe una mayor frecuencia de trombofilias congénitas entre los pacientes con migraña, no existiendo estudios con tamaño muestral elevado que evalúen si el antecedente de migraña se asocia a una mayor probabilidad de detectar una trombofilia en pacientes con ictus isquémico.

# Hipótesis y objetivos

TROMBOFILIA, MIGRAÑA Y FORAMEN OVAL PERMEABLE  
EN PACIENTE JOVEN CON ICTUS ISQUÉMICO



### **HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

Partiendo de que la prevalencia de algunas trombofilias parece ser mayor en pacientes con ictus y antecedente de migraña; así como que existe una mayor frecuencia de foramen oval permeable y trombofilias en pacientes jóvenes con ictus isquémico; dado que entre éstos hay un alto porcentaje clasificados como criptogénico, planteamos las siguientes hipótesis:

Primero, las trombofilias podrían ser más frecuentes en pacientes con ictus isquémico menores de 55 años con antecedentes de migraña; además, la coexistencia de trombofilia, migraña y FOP, podría darse con mayor frecuencia en pacientes con ictus criptogénico que en pacientes con ictus de causa conocida, ya que estarían relacionados con su patogenia, orientando a una posible embolia paradójica en este subgrupo.

Para demostrar esta hipótesis proponemos los siguientes objetivos:

3. Estudiar la frecuencia de trombofilias en los pacientes con ictus isquémico menores de 55 años, según el antecedente de migraña con y sin aura
4. Analizar la presencia de trombofilia, migraña y FOP, así como la interacción entre ellos, en los pacientes con ictus isquémico criptogénico menores de 55 años respecto a aquellos con ictus de causa identificada.





# Pacientes y métodos

TROMBOFILIA, MIGRAÑA Y FORAMEN OVAL PERMEABLE  
EN PACIENTE JOVEN CON ICTUS ISQUÉMICO



### **1. Diseño del estudio**

Estudio observacional con inclusión secuencial y prospectiva de pacientes con un primer episodio de ictus isquémico (infarto cerebral o AIT).

#### **1.1. Población.**

Pacientes ingresados en la Unidad de Ictus (UI) del Servicio de Neurología del Hospital Universitario La Paz.

#### **1.2. Cronograma del estudio.**

1ª Fase: Búsqueda bibliográfica, preparación del protocolo de estudio y de la base de datos para la recogida de la información.

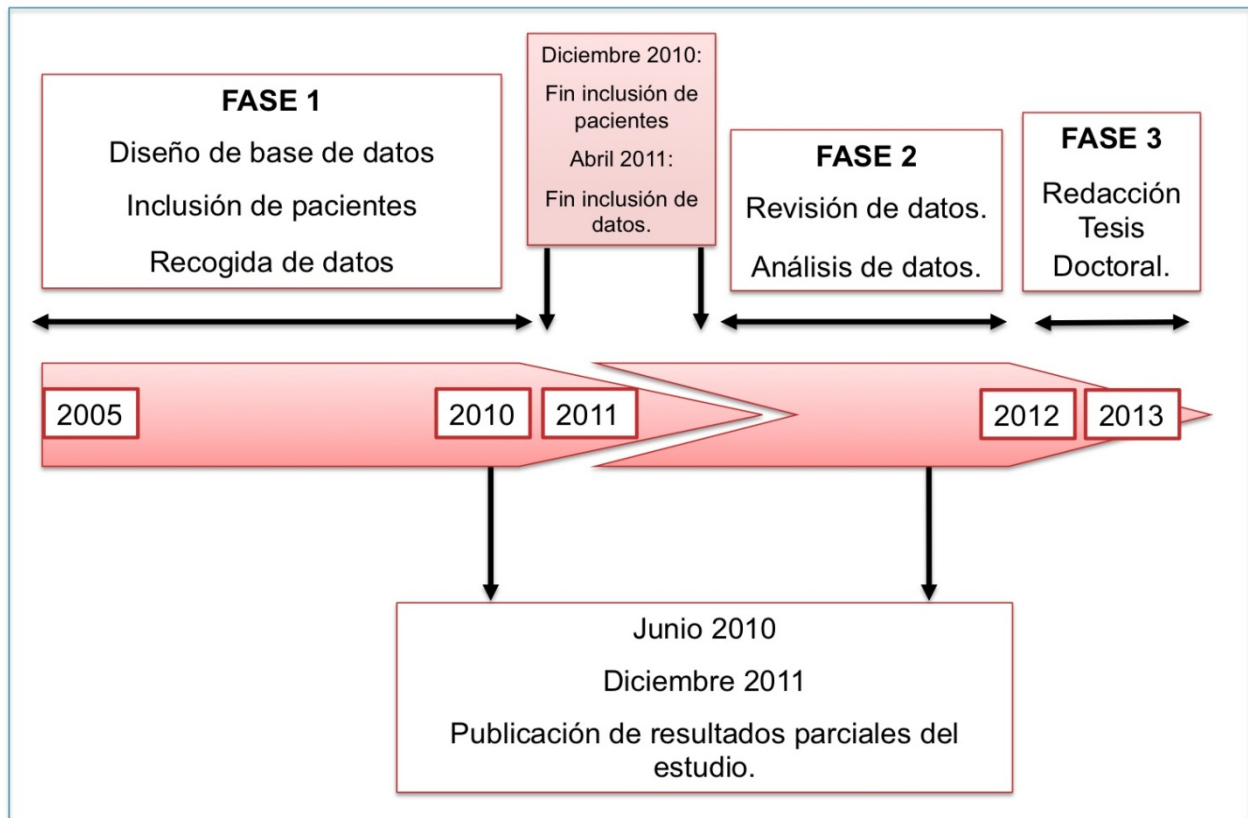
2ª Fase: Recogida de datos.

Desde enero 2005 a diciembre 2010 se incluyeron prospectivamente los pacientes menores de 55 años con ictus isquémico (infarto cerebral/AIT) atendidos en la UI del Servicio de Neurología. Se registró también la revisión a los tres meses en la consulta de Neurología-Cerebrovascular donde se valora la recuperación funcional y los resultados de pruebas complementarias realizadas durante el estudio etiológico.

3ª Fase: Análisis de resultados y producción científica.

A partir de abril 2011, se realizó una revisión de todos los datos incluidos, con verificación de las variables en base a la historia clínica de cada paciente, y se inicia el análisis estadístico de dichos datos (Figura 8). Posteriormente comenzamos la redacción de la presente Tesis Doctoral. Se han publicado parte de los resultados en revistas científicas indexadas (Anexos IV y V).

**Figura 8.** Cronograma del estudio.



Cronograma del estudio con las tres fases: recogida de datos, análisis de datos y redacción de la Tesis Doctoral.

### 1.3. Criterios de inclusión:

Edad menor de 55 años.

Primer episodio de ictus isquémico (infarto cerebral o AIT).

El paciente otorga su consentimiento informado

### 1.4. Criterios de exclusión.

Pacientes con datos incompletos.

Sujetos con diagnóstico final distinto de infarto cerebral o AIT

Individuos que, por sus condiciones médicas previas, presentan un estado de alteración de la coagulación yatrogénico, generalmente por tratamiento anticoagulante previo. No se excluyeron aquéllos con un estado de hipercoagulabilidad previamente conocido.

### **1.5. Protocolo de atención al paciente con ictus agudo.**

Durante la hospitalización, a todos los pacientes se les aplicó el protocolo diagnóstico y tratamiento de la UI según la vía clínica de ictus<sup>157</sup> en el que, además de la monitorización continua de constantes vitales (tensión arterial, frecuencia cardíaca, saturación de oxígeno y glucemia) se incluyeron al menos las siguientes pruebas complementarias:

- Estudio hematológico (estudio de las series roja, blanca y plaquetas) y bioquímico de laboratorio
- Imagen cerebral (TC o RM) con o sin contraste a criterio del prescriptor.
- Radiografía de tórax
- Electrocardiograma
- Estudio neurosonológico carotídeo, vertebral y transcraneal con el ecógrafo Toshiba Xario XG realizado por neurólogos acreditados.
- Ecocardiografía: incluyendo la presencia de FOP y ASA, salvo otra etiología no cardíaca probada.

Otros procedimientos diagnósticos adicionales como arteriografía convencional por sustracción digital o punción lumbar para el estudio de líquido cefalorraquídeo fueron indicados a criterio del neurólogo responsable.

El diagnóstico de infarto cerebral se estableció siempre que en la neuroimagen (TC o RM craneal) se identificara una imagen de lesión compatible con origen isquémico de localización correspondiente a la sintomatología del paciente. Se diagnosticó AIT en

aquellos casos en que el episodio clínico fue sugestivo de una isquemia focal con recuperación completa y sin evidencia de infarto establecido en la neuroimagen de acuerdo con la definición actual de consenso internacional <sup>158</sup>.

## 2. Variables de estudio

Los datos se obtuvieron de las historias clínicas de los pacientes, recogidas en un cuaderno creado a tal efecto (Anexo I) y se incluyeron de forma prospectiva en una Base de Datos específica para este estudio.

Las variables incluidas son resultado de la información obtenida de la anamnesis, la exploración y evolución clínica y resultados de pruebas complementarias realizadas.

### 2.1. Datos demográficos, factores de riesgo vascular y comorbilidades

Se les realizó a los pacientes una anamnesis completa por aparatos y sistemas a su llegada al Centro Hospitalario por el Neurólogo responsable del paciente. Los antecedentes clínicos que se registran incluyeron:

- Antecedentes familiares de enfermedad cerebrovascular y migraña, con especial interés por su aparición a edades tempranas (< 55 años).
- Hipertensión arterial (HTA): definida como la existencia de un diagnóstico previo, la toma regular de fármacos antihipertensivos o la presencia de dos o más mediciones previas a la isquemia cerebral de cifras de TA sistólica >140 mmHg o diastólica > 90mmHg.
- Diabetes mellitus (DM): diagnóstico previo o tratamiento con fármacos para el control de la glucemia.
- Hiperlipidemia (hipercolesterolemia o hipertrigliceridemia): diagnóstico previo o tratamiento con fármacos hipolipemiantes.
- Obesidad: definida como un índice de masa corporal  $\geq 30$

- Consumo de tabaco, considerando dos categorías: fumador actual y no fumador/exfumador (si no había fumado en el último año)
- Abuso de alcohol: historia de consumo de más de 80 g. de alcohol al día.
- Consumo de drogas de abuso (cocaína, éxtasis, cannabis, heroína...): reportada por el paciente o bien detectada mediante análisis en orina y/ o sangre
- Cardiopatía isquémica: historia previa de angina típica o de infarto de miocardio o signos electrocardiográficos de tipo isquémico.
- Fibrilación auricular (FA): antecedentes o evidencia en el momento de la admisión de una actividad auricular desordenada sin ondas P bien definidas en el electrocardiograma (ECG). En aquellos pacientes en los que el ECG inicial presentaba un ritmo sinusal y que en registros posteriores evidencian la presencia de fibrilación auricular, no se ha considerado ésta en el apartado de factor de riesgo previo.
- Valvulopatía: diagnóstico de estenosis mitral o portador de una prótesis valvular (prótesis aórtica o mitral).
- Insuficiencia cardíaca: diagnóstico médico previo.
- Enfermedad arterial periférica: historia de claudicación intermitente, isquemia arterial o tratamiento quirúrgico de amputación, revascularización o angioplastia en miembros inferiores debido a enfermedad aterosclerosa.
- Antecedentes de trombosis venosa: diagnóstico previo documentado de trombosis venosa cerebral, trombosis venosa profunda en las extremidades inferiores, las superiores o la pelvis o tromboembolismo pulmonar previo.
- Tratamientos previos (antihipertensivos, anticoagulantes, antiagregantes plaquetarios, hipolipemiantes o antidiabéticos).
- Historia de cáncer previo sólido o hematológico, tanto activo como en remisión

- En los pacientes de sexo femenino se realizó una anamnesis dirigida a antecedentes ginecológicos como abortos espontáneos en el primer trimestre de gestación, toma de anticoncepción hormonal, terapia hormonal sustitutiva o menopausia precoz.

### 2.2. Subtipo etiológico del ictus isquémico

El subtipo etiológico de infarto cerebral o AIT se clasificó de acuerdo a los criterios publicados del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología (GEECVSEN) en infarto cardioembólico, aterotrombótico, afectación de pequeño vaso o lacunar, de causa inhabitual y de origen indeterminado<sup>159</sup>. Para el AIT se utilizó la misma clasificación etiológica.

- Infarto aterotrombótico: Aterosclerosis de arteria grande ("gran vaso"). Infarto generalmente de tamaño medio o grande, de topografía cortical o subcortical y localización carotídea o vertebrobasilar, en el que se cumple alguno de los siguientes criterios:
  - Aterosclerosis con estenosis: estenosis mayor o igual al 50% del diametro luminal u oclusión de la arteria extracraneal correspondiente o de la arteria intracraneal de gran calibre (cerebral media, cerebral posterior o tronco basilar), en ausencia de otra etiología.
  - Aterosclerosis sin estenosis: presencia de placas o de estenosis inferior al 50% en la arteria cerebral media, cerebral posterior o basilar, en ausencia de otra etiología y en presencia de al menos dos de los siguientes factores de riesgo vascular cerebral: edad >50 años, HTA, DM, tabaquismo o hipercolesterolemia.
- Infarto lacunar ( o "de pequeño vaso"): Infarto de pequeño tamaño (<1,5 cm de diámetro) en el territorio de una arteriola perforante cerebral, que ocasiona clínicamente un síndrome lacunar en un paciente con antecedente personal de HTA u otros factores de riesgo cerebrovascular, en ausencia de otra etiología.



- Infarto cardioembólico: Infarto generalmente de tamaño medio o grande, de topografía habitualmente cortical, en el que se evidencia, en ausencia de otra etiología, alguna de las siguientes cardiopatías embolígenas: presencia de un trombo o tumor intracardíaco, estenosis mitral reumática, prótesis aórtica o mitral, endocarditis, fibrilación auricular, enfermedad del nodo sinusal, aneurisma ventricular izquierdo o acinesia después de un infarto agudo de miocardio (en los últimos 3 meses), o hipocinesia cardíaca global o discinesia.
- Infarto de causa inusual: Suele estar ocasionado por una arteriopatía distinta de la aterosclerótica (disección arterial, displasia fibromuscular, ectasias arteriales, trombosis venosa, etc) o por una enfermedad sistémica (infección, conectivopatía, neoplasia, SAF, lupus eritematoso sistémico, vasculitis sistémica, síndrome mielodisplásico, etc).
- Infarto de etiología indeterminada: incluye pacientes con dos o más posibles causas, aquéllos con causa desconocida tras una búsqueda exhaustiva o por estudio incompleto.

Para los objetivos del estudio se crean dos categorías: ictus de causa conocida e ictus criptogénico. Los pacientes con ictus cuya causa se incluye en una de las definidas se consideran en el grupo de pacientes con ictus de causa conocida. Los pacientes con dos o más posibles causas también fueron considerados dentro de este grupo. Los pacientes con diagnóstico indeterminado tras un estudio completo normal constituyen el grupo de ictus criptogénico.

### 2.3. Gravedad del ictus isquémico y evolución

La gravedad del ictus se establece según la escala NIHSS<sup>160</sup> en el momento de la llegada del paciente al servicio de urgencias. La escala NIHSS (Anexo II) evalúa el nivel de consciencia, la mirada, el campo visual, parálisis facial, fuerza en miembros superior e inferior, ataxia, sensibilidad, lenguaje, disartria y extinción, con una puntuación total que varía entre 0 (ausencia de déficit) a 42 (déficit máximo). Se ha dicotomizado la escala NIHSS de la siguiente manera: NIHSS <8, para los ictus leves y  $\geq 8$  para los ictus moderados-graves basándonos en trabajos previos<sup>161</sup>.

La evolución al alta y a los 3 meses se evalúa mediante la Escala de Rankin modificada (ERm). Ésta se define en 7 categorías (Anexo III). Se ha elegido la ERm por ser una escala de valoración global del paciente con ictus, de sencilla aplicación y ampliamente utilizada<sup>162,163</sup>. Se basa en la habilidad de los pacientes para realizar actividades ya aprendidas y la necesidad de ayuda para realizarlas. Habitualmente se utiliza dicotomizada para evaluar la evolución (ERm  $\leq$  2, buena evolución / independencia funcional; ERm  $>$ 2, mala evolución / muerte o dependencia).

### 2.4. Estudio de trombofilia

A los pacientes se les solicitó durante el ingreso hospitalario un estudio hematológico completo para detectar alteraciones en la coagulación, tanto congénitas como adquiridas.

La fase preanalítica en el estudio de trombofilia conlleva unos requisitos importantes: descartar circunstancias concomitantes que modifiquen los resultados, como el tratamiento con anticoagulantes tipo antivitamina K, y tener en cuenta que realizar la extracción de sangre en la fase aguda del proceso de trombosis puede suponer interferencias sobre el sistema de la proteína C.

Clasificamos los hallazgos hematológicos según su nivel de evidencia como factores relacionados etiológicamente con fenómenos trombóticos, según se describió en la Tabla 2. Así, para el estudio de asociación de trombofilias con otras variables como el antecedente de migraña, la etiología del ictus, o la presencia de FOP, se analizaron de forma independiente dos subgrupos: aquellas alteraciones con alta evidencia de asociación con la enfermedad tromboembólica en la clasificación de Levine y cols.<sup>14</sup>, definidas como trombofilias mayores (TM), incluyendo alteraciones adquiridas y las congénitas (Mutación del G20210A-PT, déficit de proteínas C o S y Factor V Leiden), que hasta la fecha no se consideran en el diagnóstico etiológico del ictus inhabitual. El resto de trombofilias constituyen el subgrupo de trombofilias menores (Tm) por la

evidencia existente de su relación con fenómenos trombóticos, las cuales también se clasifican en adquiridas y congénitas (esencialmente la mutación C677T MTHFR) .

A continuación se detallan las trombofilias estudiadas y la técnica mediante la cual se han analizado<sup>99</sup>:

### 2.4.1. Estudios genéticos:

- Mutación G1691 del factor V Leiden: se extrajo una muestra de ADN de la sangre del paciente mediante el Genomic Purification System (Promega, Madison, USA) siguiendo las recomendaciones del fabricante. Esta mutación se estudió según el método por restricción enzimática y uso de sondas alelo-específicas (FV-PTH StripAssay, VienaLab Diagnostics GmbH)<sup>164</sup>.
- Mutación G20210A-PT: la variante de este gen se detectó mediante una técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) tras aislar el ADN.
- Mutación C677T del gen de la MTHFR: se analizó en los pacientes en los que se demostró hiperhomocisteinemia en sangre ( $> 10 \mu\text{mol/L}$ ). La concentración plasmática de homocisteína total se estudió mediante inmunoensayo de polarización de fluorescencia automatizado usando el sistema Abbott AxSYM (Abbott diagnostics, Abbott Park, IL).

### 2.4.2. Niveles plasmáticos y actividad de factores de la coagulación

Antes de considerar algunos déficits hereditarios como los de proteínas C o S o antitrombina, se descartaron otras condiciones concomitantes, como medicaciones o trombosis reciente, que pudieran artefactar esos resultados. Además, en caso de detectar un déficit, el estudio se repitió a los tres meses con objeto de descartar falsos positivos por alteraciones debidas a la fase aguda del ictus<sup>24</sup>. Los datos que se incluyeron en este estudio son los definitivos a los tres meses.

- Niveles de proteína C: su actividad se evaluó mediante un ensayo cromogénico (I.L Hemosil Protein C)<sup>147</sup>. En los casos de déficit congénito de esta proteína, se

completó con un ensayo antigénico por técnica de ELISA, para establecer el diagnóstico definitivo y establecer si era un déficit de tipo I o II.

- Niveles de proteína S: el método diagnóstico de déficit de proteína S fue la identificación de proteína S libre, un ensayo inmunogénico por aglutinación de látex (Chromogenix/ I.L. Cromatic free Proteins). También se puede completar con una prueba funcional coagulométrica, y una técnica basada en ELISA que puede medir tanto la proteína S libre como la total unida a la fracción C4b del complemento.
- Resistencia a la Proteína C activada: el grado de Resistencia a PCA se estimó utilizando plasma con o sin déficit de FVL a través de un método colorimétrico basado en la degradación de un sustrato cromogénico específico (Chromogenix Coatest APC resistance). El fenotipo de la resistencia a la proteína C activada se analizó realizando dos TTPA de la muestra del paciente previamente diluída con plasma deficiente en factor V (aportado por el laboratorio) y un veneno de serpiente específico que activa la proteína C del paciente. La coagulación fue activada con calcio en ausencia y presencia de proteína C activada. La ratio entre estos dos tiempos de TTPA estima el grado de resistencia
- Niveles de antitrombina III: para el análisis funcional de AT III, la muestra fue incubada con un exceso de trombina en presencia de heparina. La trombina residual fue cuantificada por su acción amidolítica con un sustrato cromogénico anti-IIa (I.L. Hemosil Antithrombin). La trombina residual medida es inversamente proporcional a los niveles de antitrombina. Se consideran normales variaciones entre el 80 y el 120% de la concentración normal (establecida mediante una curva estándar basada en plasma normal).

### 2.4.3. Síndrome antifosfolípido

El diagnóstico de SAF requiere la presencia de un proceso clínico trombótico así como criterios de laboratorio. Estos últimos incluyen la presencia de bien un anticuerpo anticardiolipina (aCL), anticuerpo antiβglicoproteína I (aGPI) o anticoagulante lúpico (ACL). La presencia de ACL y aCL se analizó en todos los pacientes. Niveles altos de

aCL se consideraron si los isotipos IgG o IgM en suero o plasma presentan un título medio o superior ( $> 20$  MPL) en dos o más determinaciones separadas al menos en 12 semanas, medido por ELISA estandarizado. El ACL se evaluó mediante técnicas de screening y procedimientos confirmatorios siguiendo las recomendaciones del *Scientific and Standardization Committee (SSC) Subcommittee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH)*. Entre los test se incluyen el del veneno de víbora de Russell (dRVVTS; Siemens LA1 screen) y el tiempo de caolín. Para la confirmación de resultados se utilizaron el tiempo de veneno de víbora (dRVVTC) y un test dependiente de fosfolípidos (Siemens LA2 confirmation). Tanto para aCL como para aGPI se llevó a cabo una reacción ELISA.

### 2.4.4. Síndromes mielodisplásicos

Para el diagnóstico de trombocitemia esencial y policitemia vera se analizó el recuento plaquetario (considerándose trombocitosis valores por encima de  $450.000/\text{mm}^3$ ) y el de la serie roja (siendo patológicos valores de hemoglobina  $> 18$  g/dl en varones y  $> 17$  g/dl en mujeres o de hematocrito  $> 55\%$  en varones y  $> 50\%$  en mujeres. Además, en los pacientes con sospecha de síndrome mielodisplásico se estudió la presencia de la mutación Val617Phe JAK en muestras de sangre periférica mediante reacción en cadena de la polimerasa alelo específico para dicha mutación. Para el diagnóstico de confirmación se analizó el aspirado de medula ósea.

### 2.5. Diagnóstico de cortocircuito derecha-izquierda y alteraciones del septo interauricular

A todos los pacientes se les realizó monitorización DTC-s (TC4040 Pioneer/Nicolet) para la detección de cortocircuito derecha-izquierda con inyección intravenosa de suero salino agitado siguiendo un protocolo estandarizado<sup>165</sup> y un ecocardiograma transtorácico con contraste, que forma parte del estudio diagnóstico rutinario del ictus.

En los casos con sospecha de cortocircuito derecha-izquierda tras la monitorización DTC-s se realizó además ecocardiograma transesofágico para confirmar la presencia de FOP y ASA. Se utilizó suero salino fisiológico agitado para la detección, en reposo y tras la maniobra de Valsalva, de la presencia de FOP (definida como la detección de paso de microburbujas a la aurícula izquierda dentro de los cuatro primeros ciclos tras la opacificación de la aurícula derecha) o ASA si se observa la presencia de una redundancia del septo móvil mayor de 10 mm<sup>166</sup>.

El tamaño del FOP se clasificó en tres categorías<sup>165,167</sup> según su tamaño: pequeño (1-10 microseñales -MSs- aisladas en la monitorización Doppler), mediano (>10 MSs, patrón lluvia) o grande (>10 MSs, patrón de cortina).

### 2.6. Diagnóstico de migraña

El diagnóstico de antecedente de migraña con o sin aura para cada paciente se estableció a través de un cuestionario sistemático realizado por un médico examinador ciego a las características clínicas del paciente y a los resultados de laboratorio, como se muestra en el cuaderno de recogida de datos (Anexo I) y se definió según los criterios de la *International Classification of Headache Disorders-II* (códigos 1.1. y 1.2) de la *International Headache Society*<sup>119</sup>. Los criterios se han mostrado esquematizados en la Tabla 3 del apartado Introducción.

Los pacientes que refirieron historia previa de cefaleas son interrogados en busca de al menos 5 ataques que cumplan las características típicas de cefalea tipo migraña: crisis de duración entre 4 y 72 horas, localización unilateral, de carácter pulsátil, intensidad moderada-grave, que empeora con el esfuerzo o la actividad física, que asocia sono/fotofobia, náuseas, vómitos y síntomas de aura: alteración visual reversible, afectación sensitiva o disfasia, durante o precediendo el episodio de migraña. También se registra la edad de comienzo, desencadenantes, frecuencia (episodios/mes) y antecedentes familiares de migraña.

### 3. Cálculo del tamaño muestral

La asociación entre migraña y trombofilia en pacientes con ictus isquémico es poco conocida hasta el momento, y las cohortes estudiadas bastante reducidas. Sin embargo, un estudio piloto realizado por nuestro grupo en pacientes menores de 55 años con ictus isquémico (Anexo V) mostró que el 38% de los pacientes con migraña presentaban estados de hipercoagulabilidad mientras que sólo un 16% de los no pacientes sin migraña los presentaban. Además, la proporción de pacientes con migraña respecto a los que no la presentan es aproximadamente 1:2,5. Según estos datos se ha calculado que para un error  $\alpha=0,05$ , un  $\beta = 0,20$  y un poder estadístico del 80%, se requieren al menos 68 pacientes con ictus isquémico y migraña y 163 sin migraña para demostrar diferencias entre los dos grupos. Sin embargo se incluyeron todos aquellos pacientes con ictus isquémico hasta el inicio del presente trabajo, seis años en total, para aumentar al máximo la potencia estadística.

### 4. Análisis de los datos

Para el análisis de los datos se utilizó el programa SPSS (Statistical Package for Social Science, SPSS Inc.) versión 20.0 para Windows.

En primer lugar se lleva a cabo un análisis descriptivo de la presencia de cualquier alteración procoagulante en la población estudiada.

Se realizó posteriormente un análisis comparativo clasificando a los pacientes en dos grupos según presentaran o no alteraciones en el estudio de trombofilia en relación con el antecedente de migraña o el ictus criptogénico. La comparación entre dos grupos se realizó con el test  $\chi^2$  o el test exacto de Fisher para variables dicotómicas. Para la comparación de más de dos grupos se utilizó el ANOVA o el test de Kruskal Wallis.

Las variables continuas se expresaron como media  $\pm$  desviación estándar (DS) o mediana y rango intercuartílico (RIC) y se compararon con la t de Student, o el test de Mann-Whitney si la variable no seguía una distribución normal. Se determinó la

normalidad de una variable numérica continua según el test de Kolmogorov-Smirnov. Se consideraron significativos los valores de  $P < 0,05$ .

La relación entre la trombofilia y la migraña se analizó en tres pasos. En primer lugar se llevó a cabo un análisis comparativo clasificando a los pacientes según el antecedente de migraña. En segundo lugar se realizaron análisis de regresión logística para identificar si la migraña se asociaba de manera independiente al diagnóstico de trombofilia. Se introdujeron en el modelo máximo aquellas variables que se asociaban a las trombofilias en el análisis univariante o las que habían demostrado esta asociación en estudios de investigación previos publicados en la literatura científica. De esta manera en el modelo máximo se incluyeron: edad (años), sexo (varón/mujer), FOP (si/no), migraña dicotomizada (si/no), migraña tricotomizada (codificada como no, MO y MA, de acuerdo con un esquema simulado utilizando "no" como referencia) y aquellos factores asociados con la presencia de trombofilias con  $P < 0,2$  en el análisis univariante, siempre y cuando presentaran un número de casos adecuado. Se utilizó como estrategia de modelo el procedimiento de regresión logística por pasos hacia atrás, usando la prueba de razón de probabilidad para determinar la bondad de ajuste y comparar modelos anidados. Aquellas variables que al ser eliminadas produjeron un cambio  $\geq 10\%$  en la OR se consideraron variables de confusión. El término interacción migraña/ FOP fue analizado pero no incluido en el modelo final por no ser significativo. En tercer lugar, se realizó un análisis por subgrupos para analizar si la migraña se asociaba a trombofilia en función de la edad ( $< 45$  años y  $\geq 45$  años), sexo y FOP ajustado por las variables de confusión obtenidas en el análisis multivariante, teniendo en cuenta que, para cada factor asociado específico, la distribución de los demás factores de confusión puede diferir entre subcategorías. Los resultados se presentan con un intervalo de confianza (IC) del 95%.

La relación entre la trombofilia, FOP y migraña y el ictus criptogénico se analizó mediante modelos de regresión logística, utilizando la misma estrategia descrita previamente. En el modelo máximo se incluyeron aquellas variables que en el análisis multivariante se asociaban con el ictus criptogénico con una  $P < 0,2$ . Los resultados se presentan con un intervalo de confianza (IC) del 95%.



### **5. Aspectos éticos.**

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética para Investigación Clínica (CEIC) con el código HULP: PI-893.

A cada paciente se le solicitó su consentimiento para la inclusión en el estudio tras informarle apropiadamente. La recogida, almacenamiento y tratamiento de la información del paciente se realizó conforme a la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.



# Resultados

TROMBOFILIA, MIGRAÑA Y FORAMEN OVAL PERMEABLE  
EN PACIENTE JOVEN CON ICTUS ISQUÉMICO



## Resultados

Los resultados obtenidos se exponen en el siguiente orden:

1. En el primer apartado se analizan las características de la muestra de pacientes con ictus isquémico menores de 55 años: datos demográficos y comorbilidades, factores de riesgo vascular, gravedad y evolución.

En los siguientes dos apartados se presentan los resultados considerando los objetivos del estudio:

2. Frecuencia de diagnóstico de trombofilias en el subgrupo con antecedente de migraña respecto a los que no tienen este antecedente.

3. Presencia de trombofilia, migraña y FOP en pacientes con ictus isquémico criptogénico respecto a aquellos con causa identificada.

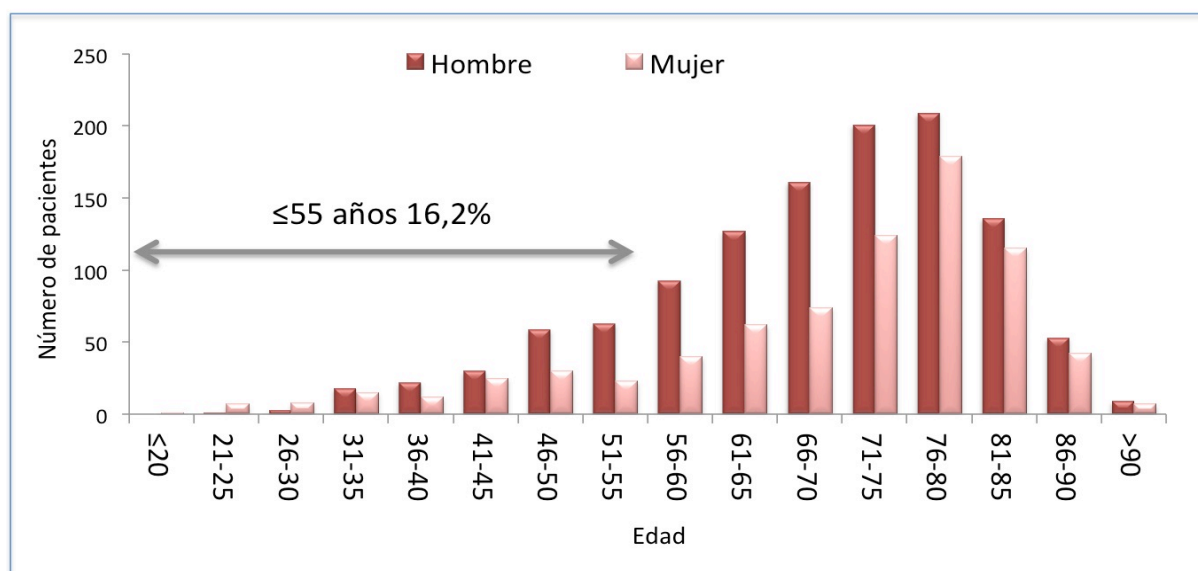


## 1. Estudio descriptivo de la muestra.

### 1.1 Pacientes incluidos en el estudio.

Se atendieron un total de 2518 pacientes con diagnóstico de ictus entre 2005-2010 en la Unidad de ictus del Servicio de Neurología del HULP, de los cuales 1954 (77,6%) fueron diagnosticados de ictus isquémico (infarto cerebral o AIT). De ellos, 317 (16,2%) tenían una edad igual o inferior a 55 años y se consideraron para el análisis. El 6,7% eran menores de 45 años. (Figura 9).

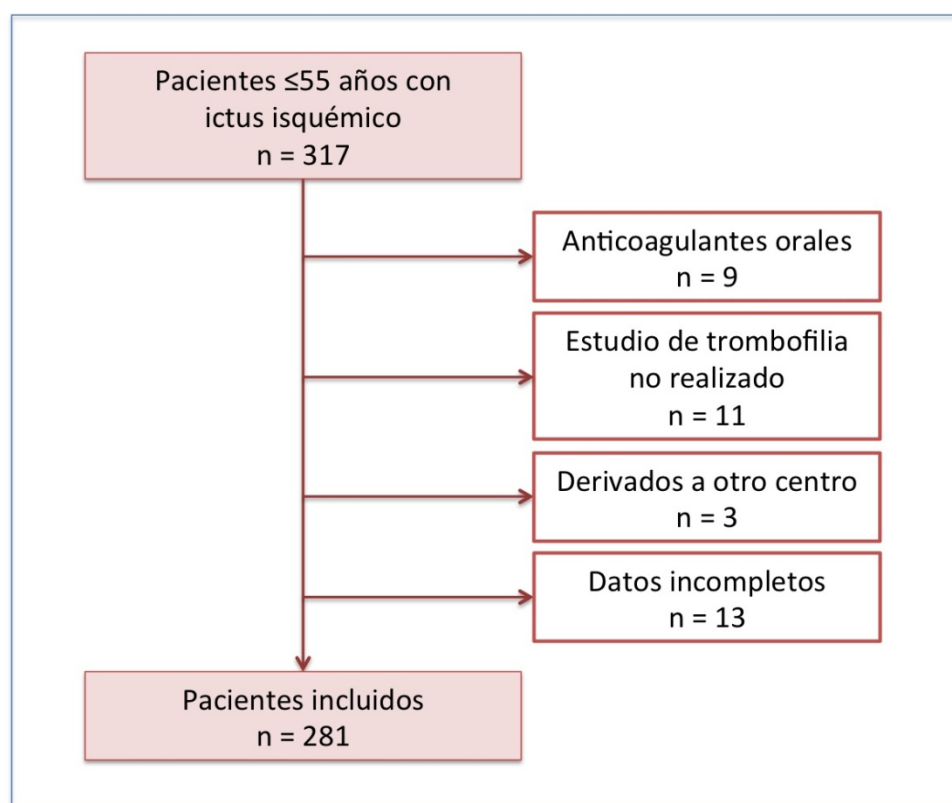
**Figura 9.** Distribución por grupos de edad y sexo de los pacientes con ictus isquémico.



Número total de pacientes atendidos por infarto cerebral o AIT en el Servicio de Neurología del HULP entre 2005-2010. La flecha gris indica la proporción de pacientes con edad menor o igual a 55 años.

Nueve pacientes estaban en tratamiento con anticoagulantes en el momento del ictus y a 11 no se les realizó estudio de hematología para detección de anomalías de la coagulación, uno de ellos por fallecer antes de realizar el estudio. Otros tres pacientes se perdieron para el análisis por ser derivados a sus centros de referencia para completar el estudio. Además, en 13 pacientes los datos recogidos fueron insuficientes, por lo que fueron excluidos del análisis, con un total de 281 pacientes analizados, 204 con infarto cerebral y 77 (27,4%) AIT (Figura 10). Las características demográficas de los pacientes incluidos se detallan en la Tabla 4.

**Figura 10.** Pacientes incluidos en el análisis.



Pacientes incluidos y excluidos del estudio.

**Tabla 4.** Características demográficas y clínicas de los pacientes incluidos en el estudio.

Variables	Incluidos (n = 281)
<b>Datos demográficos</b>	
Sexo, varón, n (%)	174 (61,9)
Edad, media (DS), años	44,3 (8,3)
Pacientes < 45 años, n (%)	121 (43,1)
<b>Factores de riesgo vascular</b>	
Hipertensión arterial, n (%)	80 (28,3)
Diabetes Mellitus, n (%)	26 (9,3)
Dislipemia n (%)	60 (21,4)
Cardiopatía isquémica, n (%)	12 (4,3)
Tabaquismo, n (%)	136 (48,4)
FA, n (%)	5 (1,8)
<b>Tipo de ictus isquémico</b>	
AIT, n (%)	77 (27,4)
Infarto cerebral, n (%)	204 (72,6)

DS: desviación estándar, FA: fibrilación auricular, AIT: ataque isquémico transitorio.



Al comparar las características demográficas y clínicas de los pacientes incluidos y excluidos, se observa que los grupos fueron similares en cuanto a distribución de sexo (61,9% vs. 75% varones,  $P=0,15$ ) y edad media en años (44,3 vs. 46,3,  $P=0,29$ ). Sin embargo, entre los pacientes incluidos hubo una mayor proporción de menores de 45 años (43,1% vs. 25%,  $P=0,05$ ).

Respecto al tipo de isquemia, el AIT fue más frecuente entre los incluidos (27,4% vs. 8,3%,  $P=0,01$ ). Por otro lado, existía un menor porcentaje de pacientes clasificados como ictus criptogénico entre los pacientes excluidos con infarto cerebral (18,2% vs. 33,8%,  $P=0,05$ ).

Entre los factores de riesgo analizados, observamos una mayor proporción de pacientes diabéticos (9,3% vs. 22,2%,  $P=0,02$ ) y pacientes con FA (1,8% vs. 11,1%,  $P<0,01$ ) entre los excluidos.

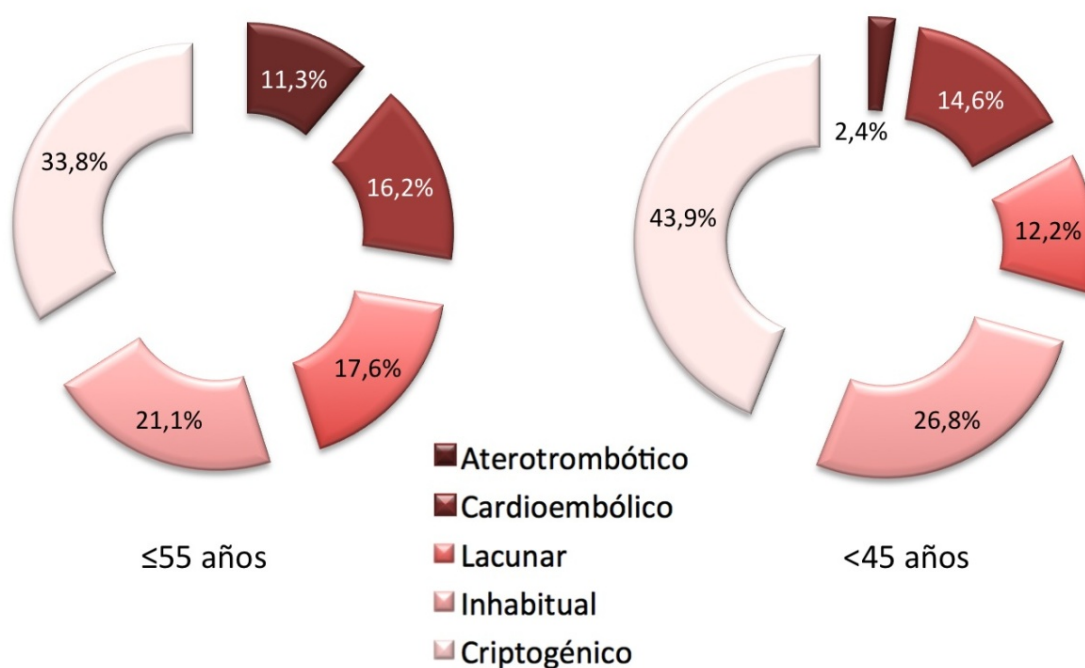
### **1.2. Ictus isquémico criptogénico.**

Tras un completo estudio diagnóstico, clasificamos a nuestros pacientes con isquemia cerebral en los diferentes subtipos etiológicos según la causa potencial de la isquemia basándonos en los criterios del GEECV de la SEN, con las modificaciones explicadas en el apartado de material y métodos.

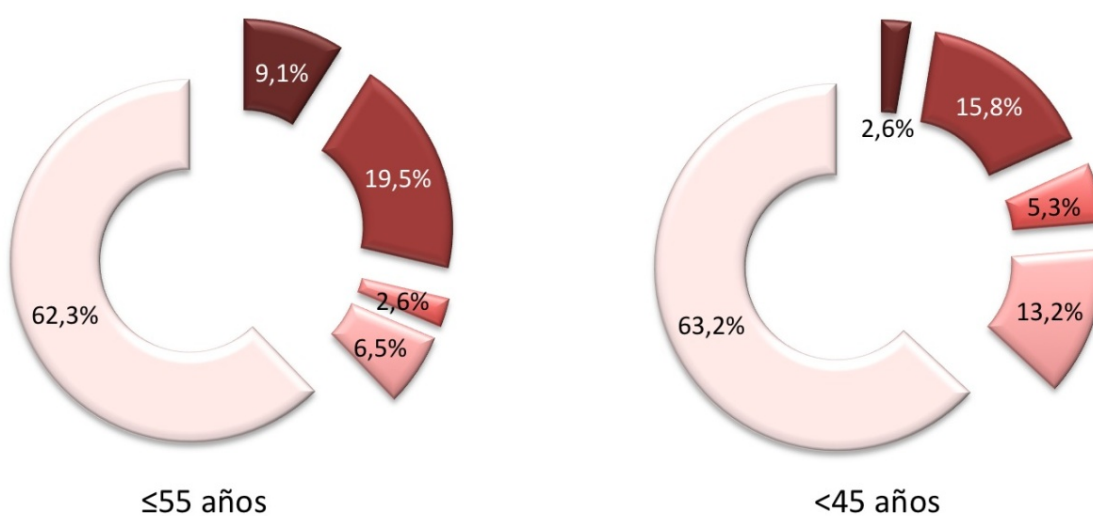
Encontramos un alto porcentaje (41,6%) de pacientes clasificados como ictus criptogénico, siendo éste mayor entre los pacientes con AIT que entre aquellos con infarto cerebral (62,3% vs. 33,8%,  $P<0,01$ ). Esta diferencia es aún mayor si se tiene en cuenta a los pacientes menores de 45 años, como se observa en la Figura 11.

**Figura 11.** Distribución de las diferentes etiologías de infarto cerebral y AIT, según edad.

## A. Infarto cerebral



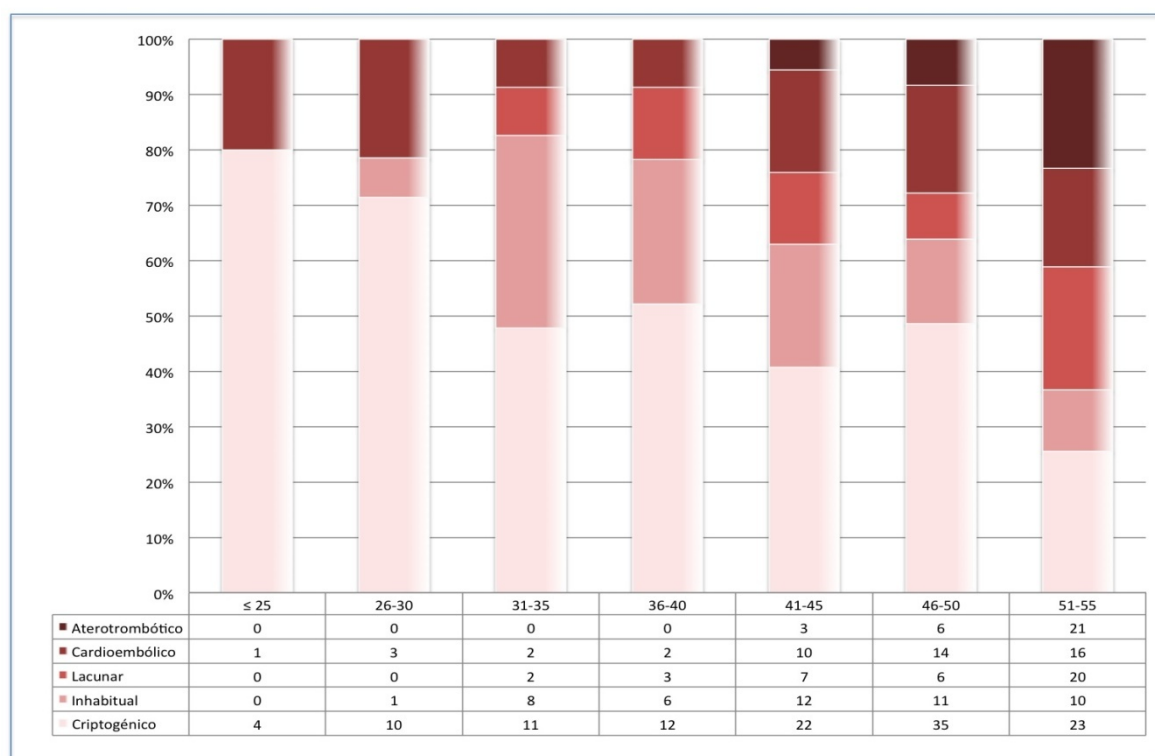
## B. Ataque isquémico transitorio



Distribución de las diferentes etiologías del infarto cerebral (A) y el ataque isquémico transitorio (AIT) según la clasificación del GEECV de la SEN en los pacientes con edad ≤ 55 y <45 años: aterotrombótico o enfermedad de gran vaso, cardioembólico, lacunar o enfermedad de pequeño vaso, inhabitual o criptogénico.

En la representación gráfica de las diferentes etiologías por grupos de edad (Figura 12), se observó un claro predominio de ictus criptogénico a edades más jóvenes y la presencia de etiología aterotrombótica únicamente en edades más avanzadas.

**Figura 12.** Representación gráfica de la distribución de los subtipos etiológicos de infarto cerebral según grupos de edad, expresados en porcentajes.



Las diferentes etiologías se presentan agrupadas por quinquenios de edad en años (valor absoluto de pacientes de cada categoría en la tabla), se observa el predominio de ictus criptogénico a edades más jóvenes.

Al comparar las características clínicas y demográficas de los pacientes con infarto cerebral criptogénico respecto a los de etiología conocida (Tabla 5), se comprobó que los primeros eran significativamente más jóvenes, predominantemente mujeres y presentaban con menor frecuencia factores de riesgo vascular clásicos como hipertensión arterial, dislipemia o cardiopatía isquémica que los pacientes con isquemia de origen conocido.

Las diferencias en características demográficas y en factores de riesgo vascular fueron significativas en el subgrupo de infarto cerebral, pero no en el de AIT, a excepción de una mayor proporción de pacientes dislipémicos en el subgrupo de AIT de origen conocido.

**Tabla 5.** Características demográficas y factores de riesgo vascular en pacientes con ictus isquémico de etiología conocida respecto a criptogénico

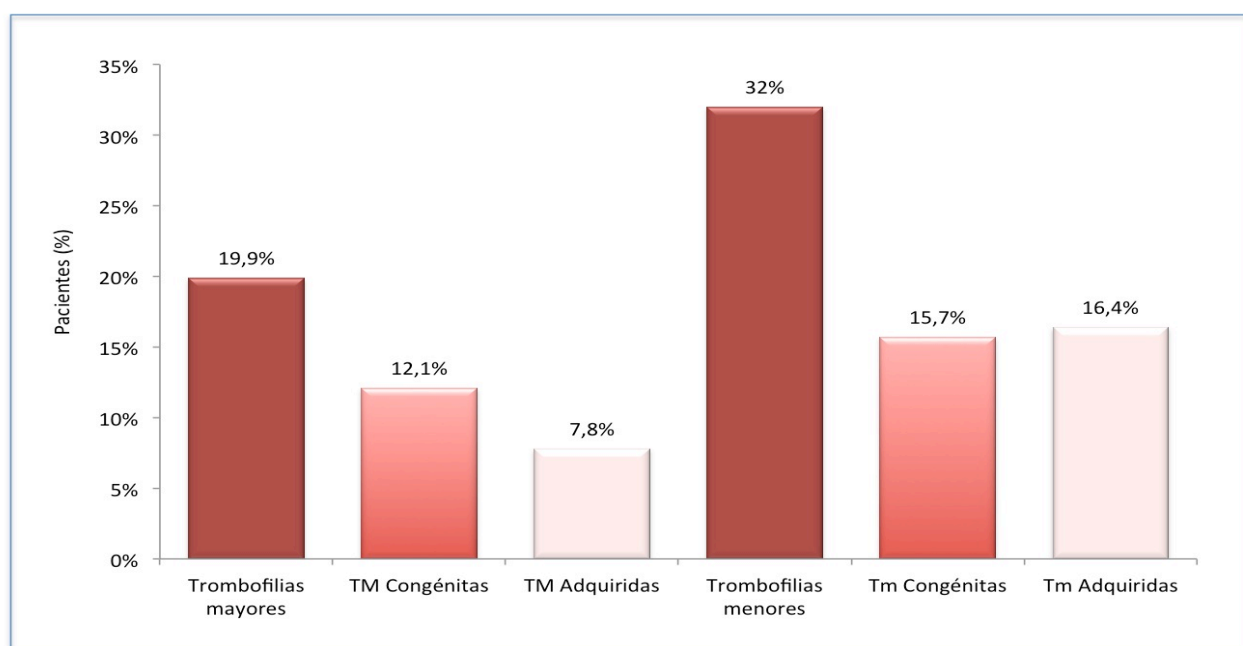
Infarto cerebral + AIT	Etiología conocida n = 164	Criptogénico n = 117	P	OR (IC 95%)
Edad media en años, DS	45,8 (7,7)	42,2 (8,8)	<b>&lt;0,01</b>	0,948 (0,920-0,977)
Edad menor de 45 años, n (%)	61 (37,2)	59 (50,4)	<b>0,03</b>	1,718 (1,062-2,779)
Sexo femenino, n (%)	51 (31,1)	56 (47,9)	<b>&lt;0,01</b>	2,034 (1,245-3,323)
Hipertensión arterial, n (%)	55 (33,59)	25 (21,4)	<b>0,03</b>	0,539 (0,311-0,932)
Diabetes mellitus, n (%)	20 (12,2)	6 (5,1)	<b>0,04</b>	0,389 (0,151-1,002)
Cardiopatía isquémica, n (%)	11 (6,7)	1 (0,9)	<b>0,02</b>	0,120 (0,015-0,942)
Dislipemia, n (%)	49 (29,9)	11 (9,4)	<b>&lt;0,01</b>	0,244 (0,120-0,493)
Fibrilación auricular, n (%)	5 (3)	0	-	
Tabaquismo, n (%)	83 (50,6)	53 (45,3)	0,38	
Abuso de alcohol, n (%)	32 (19,5)	15 (12,8)	0,14	
Abuso de otras drogas, n(%)	7(4,3)	9 (7,7)	0,22	
Trombosis venosa previa, n (%)	4 (2,4)	2 (1,7)	0,99	
Infarto cerebral	n = 135	n = 69	P	
Edad media en años, DS	46,1 (7,3)	42,5 (8,8)	<b>&lt;0,01</b>	0,945 (0,911-0,980)
Edad menor de 45 años, n (%)	47 (34,8)	35 (50,7)	<b>0,03</b>	1,927 (1,068-3,477)
Sexo femenino, n (%)	42 (31,1)	32 (46,4)	<b>0,03</b>	1,915 (1,054-3,480)
Hipertensión arterial, n (%)	48 (35,6)	16 (23,2)	0,07	
Diabetes mellitus, n (%)	19 (14,1)	2 (2,9)	<b>0,01</b>	0,182 (0,041-0,807)
Cardiopatía isquémica, n (%)	11 (8,1)	1 (1,4)	0,06	
Dislipemia, n (%)	40 (29,6)	6 (8,7)	<b>&lt;0,01</b>	0,226 (0,091-0,565)
Fibrilación auricular, n (%)	3 (2,2)	0	-	
Tabaquismo, n (%)	68 (50,4)	31 (44,9)	0,46	
Abuso de alcohol, n (%)	29 (21,5)	10 (14,5)	0,23	
Abuso de otras drogas, n(%)	6 (4,4)	7 (10,1)	0,12	
Trombosis venosa previa, n (%)	4 (3)	1 (1,4)	0,66	
AIT	n = 29	n = 48	P	
Edad media en años, DS	44,3 (9,1)	41,9 (8,5)	0,25	
Edad menor de 45 años, n (%)	14 (48,3)	24 (50)	0,88	
Sexo femenino, n (%)	9 (31)	24 (50)	0,11	
Hipertensión arterial, n (%)	7 (24,1)	9 (18,8)	0,57	
Diabetes mellitus, n (%)	1 (3,4)	4 (8,3)	0,65	
Cardiopatía isquémica, n (%)	-	-	-	
Dislipemia, n (%)	9 (31)	5 (10,4)	<b>0,02</b>	0,258 (0,077-0,871)
Fibrilación auricular, n (%)	2 (6,9)	0	-	
Tabaquismo, n (%)	15 (51,7)	22 (45,8)	0,62	
Abuso de alcohol, n (%)	3 (10,3)	5 (10,4)	0,99	
Abuso de otras drogas, n(%)	1 (3,4)	2 (4,2)	0,99	
Trombosis venosa previa, n (%)	0	1 (2,1)	0,86	

Distribución de las características demográficas y factores de riesgo vascular según etiología de la isquemia cerebral. Se presentan las OR e IC 95% para el diagnóstico de ictus criptogénico en las variables con diferencias significativas en su distribución ( $P<0,05$ ). DS: desviación estándar. AIT: Ataque isquémico transitorio. OR: Odds Ratio, IC: intervalo de confianza

## 1.3. Trombofilias e ictus isquémico.

Tras aplicar el protocolo de estudio hematológico, en 140 (49,8%) de los 281 pacientes se diagnosticó una trombofilia, tanto congénita como adquirida. En la figura 13 se muestra la distribución de trombofilias según sean mayores/menores (TM/Tm) y congénitas/adquiridas. En general, las trombofilias congénitas fueron más frecuentes que las adquiridas y las menores más frecuentes que las mayores.

**Figura 13.** Frecuencia de trombofilias mayores/menores y congénitas/adquiridas



TM: trombofilia mayor; Tm: trombofilia menor.

La Tabla 6 muestra el detalle de las diferentes trombofilias presentes en la muestra, así como las diferencias entre sexos y según se trate de un infarto cerebral o un AIT. La alteración más frecuentemente encontrada fue la hiperhomocisteinemia, tanto secundaria a la mutación del gen de la MTHFR (15,7%) como adquirida (13,9%); seguida de la mutación G20210A-PT (4,6%) y el déficit de proteína S o C (4,3%). Todos los pacientes con mutación G20210A-PT y mutación FVL fueron heterocigotos para las mismas. No se registraron pacientes portadores de un déficit de AT III. No hubo diferencias en la distribución de los distintos estados protrombóticos según el tipo de ictus (AIT o infarto cerebral). Las mujeres presentaron significativamente mayor frecuencia de déficit de proteínas C o S mientras que en los hombres se detectaron más trombofilias menores adquiridas.

**Tabla 6.** Trombofilias: distribución por sexo y tipo de ictus isquémico (AIT o infarto cerebral).

Trombofilias	Hombres (n 174)	Mujeres (n 107)	P	AIT (n 77)	IC (n 204)	P	Total (n 281)
<b>Cualquier trombofilia, n (%)</b>	84 (48,3)	56 (52,3)	0,50	36 (46,8)	104 (51)	0,52	140 (49,8)
<b>A. Mayores n (%)*</b>	30 (17,2)	26 (24,3)	0,15	14 (18,2)	42 (20,6)	0,65	56 (19,9)
<b>Congénitas n (%)**</b>	16 (9,2)	18 (16,8)	0,06	11 (14,3)	23 (11,3)	0,49	34 (12,1)
PT G20120A, n (%)	7 (4)	6 (5,6)	0,54	4 (5,2)	9 (4,4)	0,78	13 (4,6)
Factor V Leiden, n (%)	6 (3,4)	5 (4,7)	0,61	3 (3,9)	8 (3,9)	0,99	11 (3,9)
Déficit PC o PS, n (%)	3 (1,7)	9 (8,4)	<b>0,01</b>	4 (5,2)	8 (3,9)	0,64	12 (4,3)
<b>Adquiridas n (%)***</b>	14 (8)	8 (7,5)	0,87	3 (3,9)	19 (9,3)	0,22	22 (7,8)
SAF, n (%)	7 (4)	4 (3,7)	0,99	2 (2,6)	9 (4,4)	0,73	11 (3,9)
ACL, n (%)	0 (0)	2 (1,9)	0,14	0 (0)	2 (1)	0,99	2 (0,7)
RPCA, n (%)	1 (0,6)	0 (0)	0,99	0 (0)	1 (0,5)	0,99	1 (0,4)
Policitemia Vera, n (%)	1 (0,6)	0 (0)	0,99	0 (0)	1 (0,5)	0,99	1 (0,4)
Trombocitemia esencial, n (%)	5 (2,9)	2 (1,9)	0,71	1 (1,3)	6 (2,9)	0,69	7 (2,5)
<b>B. Menores n (%)<sup>†</sup></b>	62 (35,6)	28 (26,2)	0,10	22 (28,6)	68 (33,3)	0,45	90 (32)
<b>Congénitas</b>							
C677T MTHFR, n (%)	28 (16,1)	16 (15)	0,87	12 (15,6)	32 (15,7)	0,99	44 (15,7)
Heterocigoto, n (%)	17 (9,8)	13 (12,1)	0,53	9 (11,7)	21 (10,3)	0,74	30 (10,7)
Homocigoto, n (%)	11 (6,3)	3 (2,8)	0,26	3 (3,9)	11 (5,4)	0,76	14 (5)
<b>Adquiridas n (%)<sup>‡</sup></b>	34 (19,5)	12 (11,2)	0,07	10 (13)	36 (17,6)	0,35	46 (16,4)
Cáncer, n (%)	5 (2,9)	2 (1,9)	0,71	1 (1,3)	6 (2,9)	0,67	7 (2,5)
Hiperhomocisteinemia, n (%)	29 (16,7)	10 (9,3)	0,11	9 (11,7)	30 (14,7)	0,57	39 (13,9)

\*Una o más trombofilias mayores. <sup>†</sup> Una o más trombofilias menor. \*\*Una o más trombofilias congénitas. <sup>‡</sup> Una o más trombofilias menores adquirida. \*\*\* Una o más trombofilias mayor adquirida.

PC, PS: proteínas C, S, SAF: síndrome antifosfolípido, ACL: anticoagulante lúpico, RPCA: resistencia a la proteína C activada, MTHFR: metiltetrahidrofolato reductasa.

En 15 (5,3%) pacientes observamos la combinación de más de una alteración procoagulante, siendo casi tres veces más frecuente entre los pacientes con infarto cerebral (6,4%) que en los pacientes con AIT (2,6%) ( $P=0,37$ ). La hiperhomocisteinemia secundaria a mutación del gen de la MTHFR fue la alteración más frecuentemente hallada en asociación, como se desglosa en la Tabla 7.

**Tabla 7.** Pacientes con trombofilias presentadas en asociación.

Trombofilias	Déficit de PC o PS	Cáncer	Hiperhomocisteinemia	C677T-MTHFR
G20210A -PT			2	4*
Factor V Leiden	1			3
SAF			1	
Trombocitosis		1	1	
RPCA			1	
ACL				1

Distribución de los diferentes estados protrombóticos presentados en asociación. \* Un paciente tenía además un déficit de proteína S. SAF: Síndrome antifosfolípido. RPCA: Resistencia a la Proteína C activada. ACL: Anticoagulante lúpico. PC: proteína C, PS: proteína S, G20210A-PT: mutación del gen de la protrombina, C677T-MTHFR: mutación gen metil-tetra-hidro folato reductasa.

Comparamos las características demográficas, factores de riesgo vascular y subtipo etiológico de ictus según la presencia de un estado protrombótico, congénito o adquirido, en los pacientes con infarto cerebral y AIT (Tabla 8), sin observar diferencias significativas en la distribución de factores de riesgo vascular clásicos a excepción de una tendencia a la mayor presencia de FA previa en el subgrupo de pacientes sin trombofilia. Además, se observó una mayor frecuencia de toma de estroprogestágenos entre las pacientes con trombofilia y todos los pacientes con antecedente de TV presentaban alguna trombofilia.

Posteriormente, analizamos estas mismas variables para los pacientes portadores de TM congénitas frente al resto de la muestra (Tabla 9), por ser significativamente más frecuentes en el subgrupo de pacientes con ictus criptogénico como detallamos a continuación.

**Tabla 8.** Datos demográficos, factores de riesgo vascular y subtipo etiológico en los pacientes con Infarto cerebral o AIT según la presencia de un estado protrombótico.

Variables	No trombofilia	Trombofilia	P
<b>Infarto cerebral + AIT, n (%)</b>	<b>141 (50,2)</b>	<b>140 (49,8)</b>	
<b>Datos demográficos</b>			
Sexo, varón, n(%)	90 (63,8)	84 (60)	0,51
Edad, media (DS)	44,31 (7,8)	43,99 (8,6)	0,53
Edad < 45 años, n (%)	58 (41,1)	62 (44,3)	0,60
<b>Factores de riesgo vascular y comorbilidades</b>			
Hipertensión arterial n (%)	37 (26,2)	43 (30,7)	0,41
Diabetes Mellitus n (%)	13 (9,2)	13 (9,3)	0,99
Dislipemia n (%)	32 (22,7)	28 (20)	0,59
Obesidad, n (%)	16 (11,3)	20 (14,3)	0,46
Fibrilación auricular, n(%)	5 (3,5)	0 (0)	<b>0,06</b>
Cardiopatía isquémica n (%)	6 (4,3)	6 (4,3)	0,99
Tabaquismo, n (%)	68 (48,2)	68 (48,6)	0,96
Alcohol n (%)	19 (13,5)	28 (20)	0,15
Otras drogas n (%)	7 (5,0)	9 (6,4)	0,60
Trombosis venosa previa, n (%)	0 (0)	6 (4,3)	<b>0,01</b>
ACO/THS* n(%)	4 (7,8)	16 (28,6)	<b>&lt;0,01</b>
<b>Infarto cerebral, n (%)</b>	<b>100 (70,9)</b>	<b>104 (74,6)</b>	<b>0,53</b>
<b>Datos demográficos</b>			
Sexo, varón, n(%)	65 (65)	65 (62,5)	0,71
Edad, media (DS)	44,68 (8,2)	45,06 (7,9)	0,74
Edad < 45 años, n (%)	41 (41)	41 (39,4)	0,82
<b>Factores de riesgo vascular y comorbilidades</b>			
Hipertensión arterial n (%)	26 (26)	38 (36,5)	0,11
Diabetes Mellitus n (%)	10 (10)	11 (10,6)	0,89
Dislipemia n (%)	23 (23)	23 (22,1)	0,88
Obesidad, n (%)	11 (11)	15 (14,4)	0,46
Fibrilación auricular, n(%)	3 (3)	0 (0)	0,12
Cardiopatía isquémica n (%)	6 (6)	6 (5,8)	0,99
Tabaquismo, n (%)	48 (48)	51 (49)	0,88
Alcohol n (%)	14 (14)	25 (24)	<b>0,07</b>
Otras drogas n (%)	7 (7)	6 (5,8)	0,72
Trombosis venosa previa, n (%)	0 (0)	5 (4,8)	<b>0,06</b>
ACO/THS* n(%)	2 (5,7)	10 (25,6)	<b>0,03</b>
<b>AIT, n (%)</b>	<b>41 (29,1)</b>	<b>36 (25,7)</b>	<b>0,53</b>
<b>Datos demográficos</b>			
Sexo, varón, n(%)	25 (61,0)	19 (52,8)	0,47
Edad, media (DS)	44,44 (7,1)	40,92 (10,1)	<b>0,08</b>
Edad < 45 años, n (%)	17 (41,5)	21 (58,3)	0,14
<b>Factores de riesgo vascular y comorbilidades</b>			
Hipertensión arterial n (%)	11 (26,8)	5 (13,9)	0,16
Diabetes Mellitus n (%)	3 (7,3)	2 (5,6)	0,99
Dislipemia n (%)	9 (22)	5 (13,9)	0,40
Obesidad, n (%)	5 (12,2)	5 (13,9)	0,99
Fibrilación auricular, n(%)	2 (4,9)	0 (0)	0,496
Cardiopatía isquémica n (%)	0 (0)	0 (0)	-
Tabaquismo, n (%)	20 (48,8)	17 (47,2)	0,89
Alcohol n (%)	5 (12,2)	3 (8,3)	0,72
Otras drogas n (%)	0 (0)	3 (8,3)	0,10
Trombosis venosa previa, n (%)	0 (0)	1 (2,8)	0,47
ACH/THS* n(%)	2 (12,5)	6 (35,3)	0,23

DS: desviación estándar, \*Tratamiento con estroprogestágenos, valorado para mujeres. P<0,05. ACH: anticoncepción hormonal, THS: terapia hormonal sustitutiva.



**Tabla 9.** Datos demográficos, factores de riesgo vascular y subtipo etiológico en los pacientes con Infarto cerebral o AIT según la presencia de trombofilias congénitas mayores.

Variables	No trombofilias mayores congénitas	Trombofilias mayores congénitas	P
<b>Infarto cerebral + AIT, n (%)</b>	<b>247 (87,9)</b>	<b>34 (12,1)</b>	
<b>Datos demográficos</b>			
Edad, media (DS)	44,6 (7,9)	41,8 (10,2)	0,14
Edad < 45 años, n (%)	102 (41,3)	18 (52,9)	0,20
Sexo, varón, n(%)	158 (64)	16 (47,1)	<b>0,06</b>
<b>Factores de riesgo vascular</b>			
Hipertensión arterial n (%)	73 (29,6)	71 (20,6)	0,28
Diabetes Mellitus n (%)	25 (10,1)	1 (2,9)	0,33
Dislipemia n (%)	53 (21,5)	7 (20,6)	0,91
Obesidad, n (%)	31 (12,6)	5 (14,7)	0,72
Fibrilación auricular, n(%)	5 (2)	0 (0)	0,99
Cardiopatía isquémica n (%)	11 (4,5)	1 (2,9)	0,99
Tabaquismo, n (%)	120 (48,6)	16 (47,1)	0,87
Alcohol n (%)	42 (17)	5 (14,7)	0,99
Otras drogas n (%)	13 (5,3)	3 (8,8)	0,42
ACH/THS* n(%)	16 (9,9)	4 (11,8)	0,76
<b>Infarto cerebral, n (%)</b>	<b>181 (73,3)</b>	<b>23 (67,6)</b>	<b>0,49</b>
<b>Datos demográficos</b>			
Edad, media (DS)	45,1 (7,9)	43,5 (8,7)	0,43
Edad < 45 años, n (%)	71 (39,2)	11 (47,8)	0,43
Sexo, varón, n(%)	119 (65,7)	11 (47,8)	<b>0,09</b>
<b>Factores de riesgo vascular</b>			
Hipertensión arterial n (%)	58 (32)	6 (26,1)	0,56
Diabetes Mellitus n (%)	20 (11)	1 (4,3)	0,48
Dislipemia n (%)	40 (22,1)	6 (26,1)	0,66
Obesidad, n (%)	22 (12,2)	4 (17,4)	0,51
Fibrilación auricular, n(%)	3 (1,7)	0 (0)	0,99
Cardiopatía isquémica n (%)	11 (6,1)	1 (4,3)	0,99
Tabaquismo, n (%)	86 (47,5)	13 (56,5)	0,92
Alcohol n (%)	35 (19,3)	4 (17,4)	0,99
Otras drogas n (%)	12 (6,6)	1 (4,3)	0,99
ACH/THS* n(%)	10 (8,6)	2 (8,7)	0,99
<b>AIT, n (%)</b>	<b>66 (26,7)</b>	<b>11 (32,4)</b>	<b>0,49</b>
<b>Datos demográficos</b>			
Edad, media (DS)	43,5 (7,8)	38,4 (12,7)	0,22
Edad < 45 años, n (%)	35 (53)	4 (36,4)	0,35
Sexo, varón, n(%)	38 (59,1)	5 (45,5)	0,52
<b>Factores de riesgo vascular</b>			
Hipertensión arterial n (%)	15 (22,7)	1 (9,1)	0,44
Diabetes Mellitus n (%)	5 (7,6)	0 (0)	0,99
Dislipemia n (%)	13 (19,7)	1 (9,1)	0,68
Obesidad, n (%)	9 (13,6)	1 (9,1)	0,90
Fibrilación auricular, n(%)	2 (3)	0 (0)	0,99
Cardiopatía isquémica n (%)	-	-	-
Tabaquismo, n (%)	34 (51,5)	3 (27,3)	0,20
Alcohol n (%)	7 (10,6)	1 (9,1)	0,99
Otras drogas n (%)	1 (1,5)	2 (18,2)	0,06
ACH/THS* n(%)	6 (13,3)	2 (18,2)	0,65

DS: desviación estándar, \*Tratamiento con estroprogestágenos, valorado para mujeres. P<0,05. ACH: anticoncepción hormonal, THS: terapia hormonal sustitutiva.

En cuanto a los subtipos etiológicos de ictus, los pacientes con trombofilia presentaron una tendencia a asociarse al ictus de etiología inhabitual (Tabla 10). Además, los pacientes con TM congénita mostraron con mayor frecuencia ictus criptogénicos (Tabla 11).

**Tabla 10.** Subtipo etiológico en los pacientes con Infarto cerebral o AIT según la presencia de trombofilias

Variables	No trombofilia	Trombofilia	P
Infarto cerebral y AIT, n (%)	141 (50,2)	140 (49,8)	
Cardioembólico, n (%)	30 (21,3)	18 (12,9)	0,06
Aterotrombótico, n (%)	15 (10,6)	15 (10,7)	0,98
Lacunar, n (%)	19 (13,5)	19 (13,6)	0,98
De causa inhabitual, n (%)	18 (12,8)	30 (21,4)	0,05
Criptogénico, n (%)	59 (41,8)	58 (41,4)	0,94
Infarto cerebral, n (%)	<b>100 (70,9)</b>	<b>104 (74,6)</b>	<b>0,53</b>
Cardioembólico, n (%)	21 (21)	12 (11,5)	<b>0,07</b>
Aterotrombótico, n (%)	12 (12)	11 (10,6)	0,75
Lacunar, n (%)	18 (18)	18 (17,3)	0,90
De causa inhabitual, n (%)	17 (17)	26 (25)	0,16
Criptogénico, n (%)	32 (32)	37 (35,6)	0,59
AIT, n (%)	<b>41 (29,1)</b>	<b>36 (25,7)</b>	<b>0,53</b>
Cardioembólico, n (%)	9 (22)	6 (16,7)	0,77
Aterotrombótico, n (%)	3 (7,3)	4 (11,1)	0,70
Lacunar, n (%)	1 (2,4)	1 (2,8)	0,99
De causa inhabitual, n (%)	1 (2,4)	4 (11,1)	0,18
Criptogénico, n (%)	27 (65,9)	21 (58,3)	0,50

**Tabla 11.** Subtipo etiológico en los pacientes con Infarto cerebral o AIT según la presencia de trombofilias mayores congénitas.

Variables	No trombofilias congénitas mayores	Trombofilias congénitas mayores	P
Infarto cerebral y AIT, n (%)	247 (87,9)	34 (12,1)	
Cardioembólico, n (%)	44 (17,8)	4 (11,8)	0,47
Aterotrombótico, n (%)	27 (10,9)	3 (8,8)	0,99
Lacunar, n (%)	36 (14,6)	2 (5,9)	0,28
De causa inhabitual, n (%)	46 (18,6)	2 (5,9)	0,09
Criptogénico, n (%)	94 (38,1)	23 (67,6)	<b>&lt;0,01</b>
Infarto cerebral, n (%)	<b>181 (73,3)</b>	<b>23 (67,6)</b>	<b>0,49</b>
Cardioembólico, n (%)	31 (17,1)	2 (8,7)	0,30
Aterotrombótico, n (%)	20 (11)	3 (13)	0,73
Lacunar, n (%)	34 (18,8)	2 (8,7)	0,38
De causa inhabitual, n (%)	41 (22,7)	2 (8,7)	0,18
Criptogénico, n (%)	55 (30,4)	14 (60,9)	<b>&lt;0,01</b>
AIT, n (%)	<b>66 (26,7)</b>	<b>11 (32,4)</b>	<b>0,49</b>
Cardioembólico, n (%)	13 (19,7)	2 (18,2)	0,99
Aterotrombótico, n (%)	7 (10,6)	0 (0)	0,58
Lacunar, n (%)	2 (3)	0 (0)	0,99
De causa inhabitual, n (%)	5 (7,6)	0 (0)	0,99
Criptogénico, n (%)	39 (59,1)	9 (81,8)	0,19

### 1.4. Migraña.

Un total de 70 pacientes (24,9%) fueron diagnosticados de migraña tras una cuidadosa anamnesis de acuerdo a los criterios establecidos. De ellos, en 25 (35,7%) fue posible reconocer episodios compatibles con aura típica. Quince de los casos refirieron aura visual, 9 sensitiva y un paciente aura motora. El 72,8% de los pacientes que cumplían los criterios de migraña no habían sido previamente diagnosticados.

En la Tabla 12 se muestra la distribución de los datos demográficos, presencia de factores de riesgo vascular y características del ictus isquémico según la presencia del antecedente de cualquier migraña o migraña con/sin aura.

Aunque la afectación del territorio vértebrobasilar fue más frecuente entre los pacientes con migraña, la diferencia respecto a los pacientes sin migraña no fue significativa: 21,4% frente al 19%,  $P=0,65$ , tampoco entre los pacientes con infarto cerebral (25,6% vs. 16,7%,  $P=0,19$ ).

Quince pacientes presentaban una disección arterial intra o extracraneal como mecanismo de la isquemia cerebral, con mayor frecuencia entre los pacientes con migraña (7,1% vs. 4,7%,  $P=0,44$ ).

Los pacientes con disección arterial presentaban el doble de frecuencia de FVL respecto a los pacientes sin disección arterial (6,7% vs. 3,8%,  $P=0,56$ ), y esta diferencia fue mayor entre los pacientes con antecedente de migraña. En ellos, el FVL se diagnosticó en el 20% de pacientes con disección frente al 4,7% de pacientes sin ella,  $P=0,26$ . No se encontraron otras diferencias en el diagnóstico de trombofilias en los pacientes con migraña y disección arterial frente a aquéllos que no presentaban dicha asociación.

**Tabla 12.** Datos demográficos, factores de riesgo vascular y tipo de ictus isquémico según la presencia de migraña.

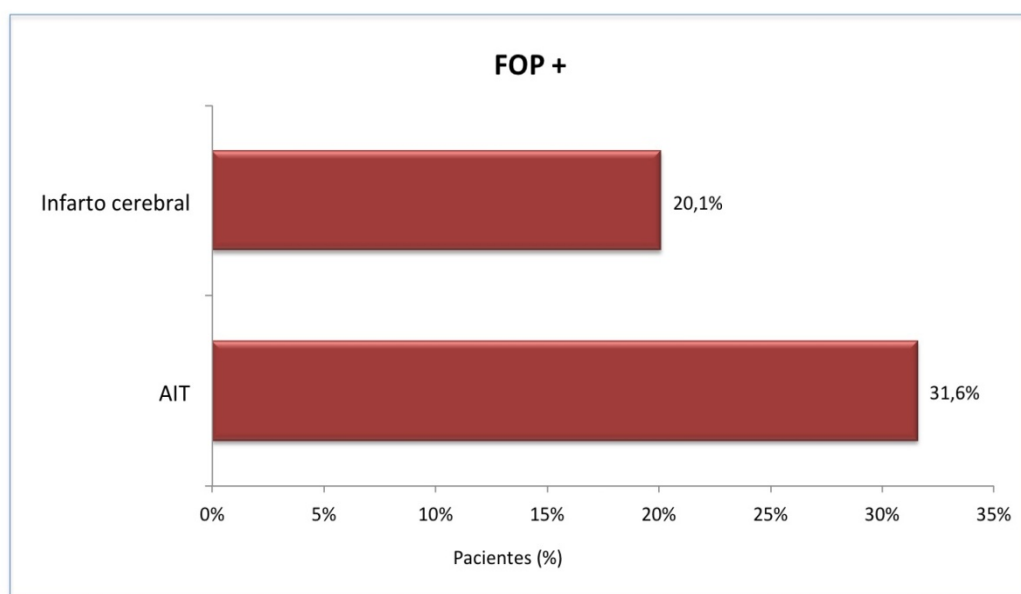
Variable	No migraña n = 211	M0 n = 45	MA n = 25	P	M0/MA n = 70	P*	OR
Edad media en años, DS	44,9 (8,0)	42,9 (9,2)	41,4 (7,8)	0,06	42,4 (8,7)	<b>&lt;0,01</b>	0,964 (0,934-0,995)
Edad menor de 45 años, n(%)	82 (38,9)	22 (48,9)	16 (64)	<b>0,04</b>	38 (54,3)	<b>0,03</b>	1,868 (1,082-3,224)
Sexo femenino, n (%)	66 (31,3)	26 (57,8)	15 (60)	<b>&lt;0,01</b>	41 (58,6)	<b>&lt;0,01</b>	3,106 (1,779-5,424)
Hipertensión arterial, n (%)	65 (30,8)	11 (24,4)	4 (16)	0,24	65 (30,8)	0,17	
Diabetes mellitus, n (%)	23 (10,9)	3 (6,7)	0 (0)	0,17	23 (10,9)	0,15	
Dislipemia, n (%)	44 (20,9)	12 (26,7)	4 (16)	0,55	44 (20,9)	0,72	
Cardiopatía isquémica, n (%)	12 (5,7)	0 (0)	0 (0)	0,13	12 (5,7)	<b>0,04</b>	**
Fibrilación auricular, n (%)	5 (2,4)	0 (0)	0 (0)	0,43	5 (2,4)	0,34	
Tabaquismo, n (%)	104 (49,3)	24 (53,3)	8 (32)	0,20	104 (49,3)	0,68	
Abuso de alcohol, n (%)	42 (19,9)	3 (6,7)	2 (8)	<b>0,05</b>	5 (7,1)	<b>0,02</b>	0,310 (0,117-0,817)
Abuso de otras drogas, n(%)	12 (5,7)	3 (6,7)	1 (4)	0,90	12 (5,7)	0,99	
Trombosis venosa previa,	3 (1,4)	2 (4,4)	1 (4)	0,36	3 (4,3)	0,17	
<b>Infarto cerebral, n (%)</b>	<b>163 (77,3)</b>	<b>28 (62,2)</b>	<b>13 (52)</b>	<b>&lt;0,01</b>	<b>41 (58,6)</b>	<b>&lt;0,01</b>	<b>0,416 (0,234-0,739)</b>
Edad media en años, DS	45,6 (7,6)	42,1 (9,6)	42,1 (7,5)	<b>0,05</b>	42,1 (8,9)	<b>0,03</b>	0,951 (0,913-0,991)
Edad menor de 45 años, n(%)	60 (36,8)	14 (50)	8 (61,5)	0,11	22 (53,7)	<b>0,05</b>	1,988 (0,996-3,969)
Sexo femenino, n (%)	50 (30,7)	18 (64,3)	6 (46,2)	<b>&lt;0,01</b>	24 (58,5)	<b>&lt;0,01</b>	3,191 (1,577-6,456)
Hipertensión arterial, n (%)	55 (33,7)	7 (25)	2 (15,4)	0,29	9 (22)	0,15	
Diabetes mellitus, n (%)	19 (11,7)	2 (7,1)	0 (0)	0,35	2 (4,9)	0,26	
Dislipemia, n (%)	33 (20,2)	10 (35,7)	3 (23,1)	0,19	13 (31,7)	0,12	
Cardiopatía isquémica, n (%)	12 (7,4)	0 (0)	0 (0)	0,20	0 (0)	0,13	
Fibrilación auricular, n (%)	3 (1,8)	0 (0)	0 (0)	0,68	0 (0)	0,99	
Tabaquismo, n (%)	80 (49,1)	15 (53,6)	4 (30,8)	0,38	19 (46,3)	0,75	
Abuso de alcohol, n (%)	35 (21,5)	2 (7,1)	2 (15,4)	0,19	4 (9,8)	0,12	
Abuso de otras drogas, n(%)	9 (5,5)	3 (10,7)	1 (7,7)	0,57	4 (9,8)	0,30	
Trombosis venosa previa,	3 (1,8)	2 (7,1)	0	0,21	2 (4,9)	0,26	
<b>AIT n, %</b>	<b>48 (22,8)</b>	<b>17 (37,8)</b>	<b>12 (48)</b>	<b>&lt;0,01</b>	<b>29 (41,4)</b>	<b>&lt;0,01</b>	<b>2,402 (1,353-4,264)</b>
Edad media en años, DS	42,8 (8,9)	44,2 (8,4)	40,7 (8,3)	0,57	42,7 (8,5)	0,05	
Edad menor de 45 años, n(%)	22 (45,8)	8 (47,1)	8 (66,7)	0,43	16 (55,2)	0,54	
Sexo femenino, n (%)	16 (33,3)	8 (47,1)	9 (75)	<b>0,03</b>	17 (58,6)	<b>0,03</b>	2,833 (1,094-7,341)
Hipertensión arterial, n (%)	10 (20,8)	4 (23,5)	2 (16,7)	0,90	6 (20,7)	0,98	
Diabetes mellitus, n (%)	4 (8,3)	1 (5,9)	0 (0)	0,57	1 (3,4)	0,65	
Dislipemia, n (%)	11 (22,9)	2 (11,8)	1 (8,3)	0,37	3 (10,3)	0,23	
Cardiopatía isquémica, n (%)	-	-	-	-	-	-	
Fibrilación auricular, n (%)	2 (4,2)	0 (0)	0 (0)	0,54	0 (0)	0,53	
Tabaquismo, n (%)	24 (50)	9 (52,9)	4 (33,3)	0,53	13 (44,8)	0,66	
Abuso de alcohol, n (%)	7 (14,6)	1 (5,9)	0 (0)	0,26	1 (3,4)	0,25	
Abuso de otras drogas, n(%)	3 (6,3)	0 (0)	0 (0)	0,39	0	0,29	
Trombosis venosa previa,	0 (0)	0 (0)	1 (8,3)	0,06	1 (3,4)	0,38	

DS: desviación estándar, ICHD-II: Clasificación internacional de las cefaleas. . \*Significación para la comparación entre pacientes sin migraña y pacientes con cualquier migraña, M0 y MA. \*\*No se puede determinar OR con n =0 en un subgrupo.

## 1.5. Foramen oval permeable

Se realizaron pruebas complementarias para detección de FOP en 278 pacientes, excluyendo a tres en los que ya se había objetivado una arteriopatía focal (disección) como causa del ictus. Realizamos una monitorización con DTC con inyección de suero salino agitado en 124 (45,6%) de los pacientes previo al estudio ecocardiográfico, detectándose cortocircuito derecha-izquierda en 69 de ellos (55,6%); aunque sólo en 65 (23,4% del total) se demostró presencia de FOP en el estudio ecocardiográfico transtorácico o transesofágico posterior. Consideramos para el análisis sólo los pacientes con diagnóstico de FOP en el estudio ecocardiográfico por ser ésta la técnica de referencia. La presencia de FOP fue significativamente mayor entre los pacientes con AIT respecto a los que sufrieron un infarto cerebral (Figura 14).

**Figura 14.** Distribución del FOP según el tipo de ictus isquémico.



Porcentaje de pacientes con foramen oval permeable (FOP) según el tipo de ictus isquémico.  $P = 0,04$  para las diferencias de FOP+ entre infarto cerebral y AIT. IC, infarto cerebral; AIT, ataque isquémico transitorio.

Las características demográficas y factores de riesgo vascular según la presencia de FOP se detallan en la Tabla 13. Los pacientes con FOP+ tenían menor edad y menor frecuencia de factores de riesgo vascular clásicos como HTA o DL. Estos datos se reprodujeron en el subgrupo de infarto cerebral, pero no en el de AIT. Curiosamente el antecedente de cualquier trombosis venosa profunda (tres cerebrales y tres en extremidades) fue significativamente más frecuente entre los pacientes con FOP.

**Tabla 13.** Datos demográficos y factores de riesgo vascular en los pacientes con ictus isquémico según la presencia de FOP.

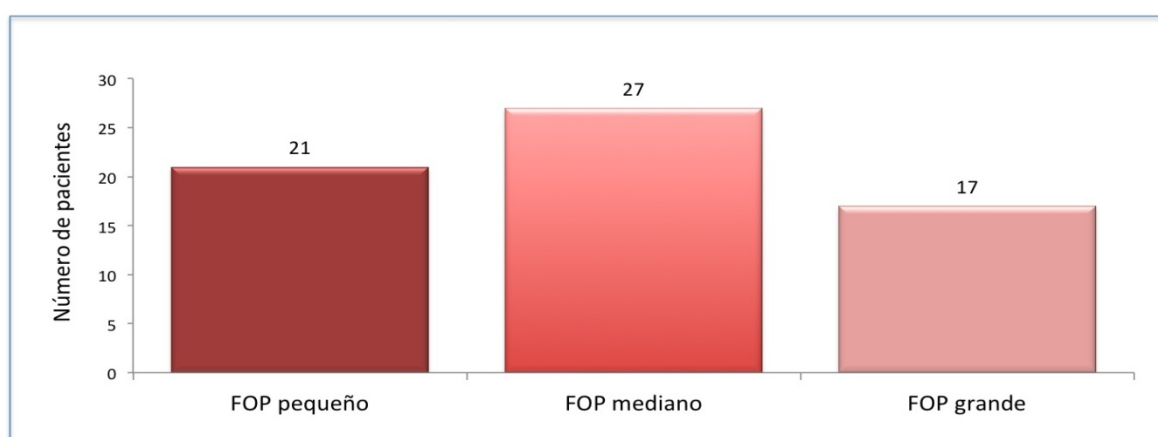
Infarto cerebral + AIT	FOP+ n = 65	No FOP n = 213	P	OR (IC 95%)
Edad media en años (DS)	40,7 (9,1)	45,4 (7,7)	<b>&lt;0,01</b>	0,936 (0,905-0,967)
Edad menor de 45 años, n (%)	38 (58,5)	81 (38)	<b>&lt;0,01</b>	2,294 (1,303-4,038)
Sexo femenino, n (%)	32 (49,2)	74 (34,7)	<b>0,04</b>	1,821 (1,038-3,196)
Hipertensión arterial, n (%)	11 (16,9)	69 (32,4)	<b>0,02</b>	0,384 (0,184-0,799)
Diabetes mellitus, n (%)	5 (7,7)	20 (9,4)	0,81	
Cardiopatía isquémica, n (%)	0 (0)	12 (5,6)	0,08	
Dislipemia, n (%)	7 (10,8)	52 (24,4)	<b>0,02</b>	0,374 (0,161-0,869)
Fibrilación auricular, n (%)	0 (0)	5 (2,3)	0,59	
Tabaquismo, n (%)	34 (52,3)	100 (46,9)	0,45	
Abuso de alcohol, n (%)	7 (10,8)	40 (18,8)	0,14	
Abuso de otras drogas, n(%)	5 (7,7)	10 (4,7)	0,36	
Trombosis venosa previa, n (%)	2 (0,9)	4 (6,2)	<b>0,03</b>	6,918 (1,237-38,677)
ACH/THS*, n(%)	11 (34,4)	9 (12,2)	<b>&lt;0,01</b>	3,783 (1,379-10,372)
Infarto cerebral, n (%)	FOP+ n = 41 (63,1)	No FOP n = 161 (75,6)	P 0.05	
Edad media en años, DS	40,3 (9,2)	46 (7,3)	<b>&lt;0,01</b>	0,921 (0,883-0,968)
Edad menor de 45 años, n(%)	26 (63,4)	56 (34,8)	<b>&lt;0,01</b>	3,250 (1,592-6,633)
Sexo femenino, n (%)	19 (46,3)	55 (34,2)	0,15	
Hipertensión arterial, n (%)	5 (12,2)	59 (36,6)	<b>&lt;0,01</b>	0,240 (0,089-0,645)
Diabetes mellitus, n (%)	3 (7,3)	17 (10,6)	0,77	
Cardiopatía isquémica, n (%)	0 (0)	12 (7,5)	0,13	
Dislipemia, n (%)	4 (9,8)	41 (25,5)	<b>0,04</b>	0,316 (0,106-0,942)
Fibrilación auricular, n (%)	0 (0)	3 (1,9)	0,99	
Tabaquismo, n (%)	20 (48,8)	77 (47,8)	0,91	
Abuso de alcohol, n (%)	6 (14,6)	33 (20,5)	0,40	
Abuso de otras drogas, n(%)	4 (9,8)	8 (5)	0,27	
Trombosis venosa previa, n (%)	2 (1,2)	3 (7,3)	0,06	
ACH/THS*, n (%)	6 (31,6)	6 (10,9)	<b>0,04</b>	3,769 (1,041-13,641)
AIT n (%)	FOP+ n = 24 (36,9)	No FOP n = 52 (24,4)	P 0.05	
Edad media en años, DS	41,2 (9,03)	43,7 (8,54)	0,28	
Edad menor de 45 años, n (%)	13 (54,2)	25 (48,1)	0,62	
Sexo femenino, n (%)	13 (54,2)	19 (36,5)	0,15	
Hipertensión arterial, n (%)	6 (25)	10 (19,2)	0,57	
Diabetes mellitus, n (%)	2 (8,3)	3 (5,8)	0,645	
Cardiopatía isquémica, n (%)	-	-	-	
Dislipemia, n (%)	3 (12,5)	11 (21,2)	0,53	
Fibrilación auricular, n (%)	0 (0)	2 (3,8)	0,99	
Tabaquismo, n (%)	14 (58,3)	23 (44,2)	0,25	
Abuso de alcohol, n (%)	1 (4,2)	7 (13,5)	0,42	
Abuso de otras drogas, n(%)	1 (4,2)	2 (3,8)	0,99	
Trombosis venosa previa, n (%)	0 (0)	1 (4,2)	0,32	
ACH/THS*, n (%)	5 (38,5)	3 (15,8)	0,22	

Se presentan las OR e IC95% para las variables con diferencias significativas en su distribución (P<0,05). AIT: ataque isquémico transitorio. OR: Odds Ratio. IC: intervalo de confianza. DS: desviación estándar. ACH/THS, anticoncepción hormonal/terapia hormonal sustitutiva. \*Analizado sólo en mujeres.

Se clasificó el tamaño del FOP según los criterios de presencia de cortocircuito derecha-izquierda utilizados en la monitorización DTC-s: pequeño (1-10 MS), mediano (>10 MSs, patrón lluvia) o grande (>10 MSs, patrón de cortina) (Figura 15).

Además un total de 26 pacientes presentaron ASA: 23 asociado a FOP y 3 sin él. La alteración del septo interatrial más frecuente fue el FOP aislado, seguido de FOP+ASA y de ASA aislado.

**Figura 15.** Tamaño del FOP según los criterios de DTC-s.



DTC: Doppler transcraneal; FOP: foramen oval permeable

### 1.5.1. Foramen oval permeable y trombofilia

Los pacientes con FOP presentaron similar frecuencia de trombofilia que los pacientes sin FOP (44,6% vs. 51,6%,  $P=0,32$ ). La distribución de los diferentes subtipos de trombofilia según la presencia de FOP se detalla en la Tabla 14.

El análisis de la asociación entre los distintos tipos de trombofilia y las alteraciones del septo interatrial, distinguiendo los tamaños de FOP y el ASA, mostró mayor frecuencia de trombofilias mayores adquiridas en los pacientes con FOP+ASA (21,7% vs. 6,5%,  $P=0,02$ ) y más aún en los pacientes con FOP mediano-grande+ASA (23,5% vs. 6,8%,  $P=0,01$ ). Además, las trombofilias mayores adquiridas fueron más frecuentes en los pacientes con ASA (19,2% vs. 6,5%,  $P=0,03$ ).

Al analizar el infarto cerebral por separado no se observaron estas asociaciones. Sin embargo, en el subgrupo de AIT se sigue observando una relación entre FOP mediano-grande+ASA y la trombofilia mayor adquirida (25% vs. 1.4%,  $P=0,02$ ). En los AIT, el grupo de FOP mediano-grande presentaba significativamente menos trombofilias menores que el resto de los pacientes (5,6% vs. 36,2%,  $P=0,01$ ).

**Tabla 14.** Trombofilia según FOP

Infarto cerebral + AIT	FOP+ n = 65	No FOP n = 213	P	OR (IC 95%)
Trombofilia, n (%)	29 (44,6)	110 (51,6)	0,32	
Trombofilia mayor, n (%)	15 (23,1)	40 (18,8)	0,45	
Congénita, n (%)	8 (12,3)	26 (12,2)	0,98	
Adquirida, n (%)	7 (10,8)	14 (6,6)	0,26	
Trombofilia menor, n (%)	14 (21,5)	76 (35,7)	<b>0,03</b>	0,495 (0,257-0,952)
Congénita, n (%)	4 (6,2)	40 (18,8)	<b>0,02</b>	0,284 (0,097-0,826)
Adquirida, n (%)	10 (15,4)	36 (16,9)	0,77	
Combinación, n(%)	3 (4,6)	12 (5,6)	0,99	
<b>Infarto cerebral, n (%)</b>	<b>FOP+, 41 (62,5)</b>	<b>No FOP, 161 (75,5)</b>	<b>P=0.04</b>	
Trombofilia, n (%)	22 (53,7)	81 (50,3)	0,70	
Trombofilia mayor, n (%)	10 (24,4)	31 (19,3)	0,47	
Congénita, n (%)	5 (12,2)	18 (11,2)	0,86	
Adquirida, n (%)	5 (12,2)	13 (8,1)	0,41	
Trombofilia menor, n (%)	13 (31,7)	55 (34,2)	0,77	
Congénita, n (%)	4 (9,8)	28 (17,4)	0,34	
Adquirida, n (%)	9 (22)	27 (16,8)	0,44	
Combinación, n(%)	3 (7,3)	10 (6,2)	0,73	
<b>AIT, n (%)</b>	<b>FOP+ , 24 (37,5)</b>	<b>No FOP, 52 (24,5)</b>	<b>P=0.04</b>	
Trombofilia, n (%)	7 (29,2)	29 (55,8)	<b>0,03</b>	0,327 (0,116-0,921)
Trombofilia mayor, n (%)	5 (20,8)	9 (17,3)	0,75	
Congénita, n (%)	3 (12,5)	8 (15,4)	0,99	
Adquirida, n (%)	2 (8,3)	1 (1,9)	0,23	
Trombofilia menor, n (%)	1 (4,2)	21 (40,4)	<b>&lt;0,01</b>	0,064 (0,008-0,512)
Congénita, n (%)	0 (0)	12 (23,1)	<b>0,01</b>	*
Adquirida, n (%)	1 (4,2)	9 (11,8)	0,16	
Combinación, n(%)	0 (0)	2 (3,8)	0,99	

IC: infarto cerebral; AIT: ataque isquémico transitorio; FOP: foramen oval permeable.

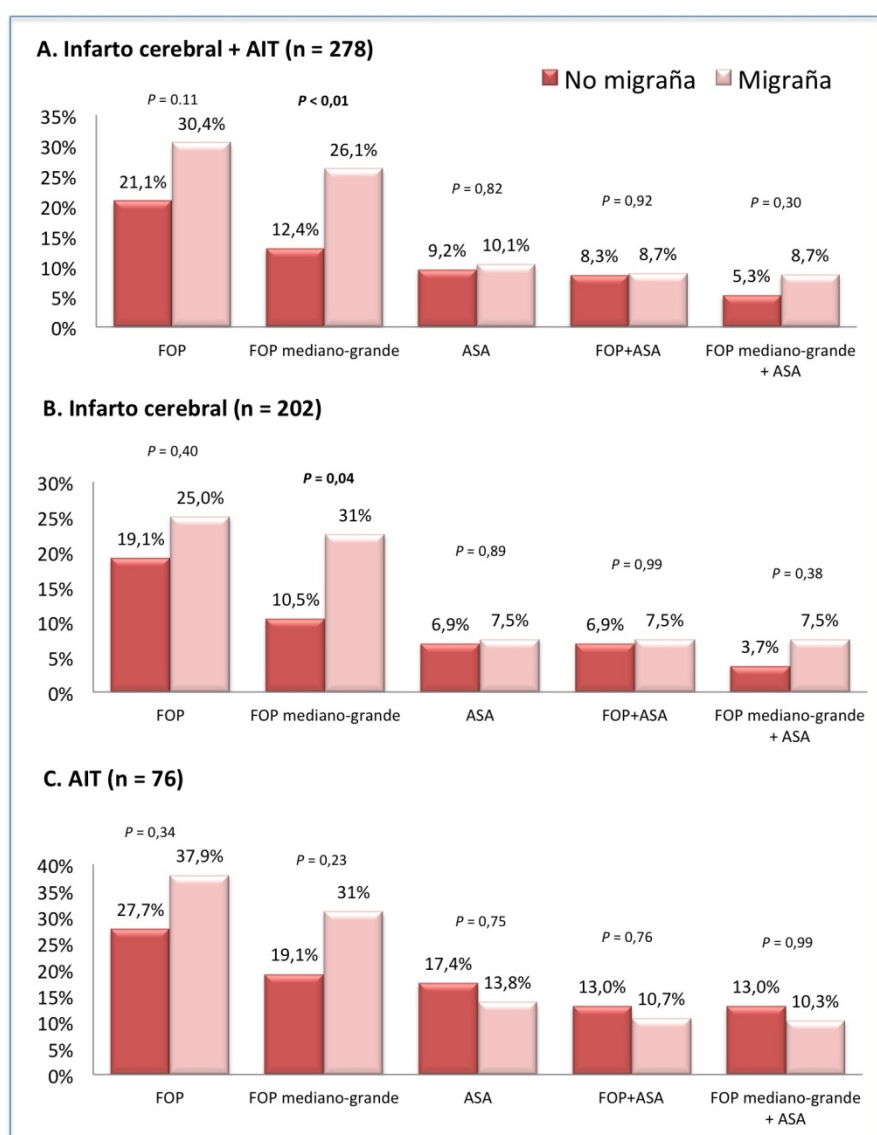
\*No es posible el cálculo de OR para variables sin valor en una categoría



## 1.5.2. Foramen oval permeable y migraña

Se detectó FOP en mayor frecuencia entre los pacientes con migraña que en los que no la presentaban, sin ser la diferencia significativa (30,4% vs. 20,8%,  $P=0,11$ ). Sin embargo, el FOP de tamaño mediano-grande fue significativamente más frecuente en los pacientes con migraña (26,1% vs. 12,4%,  $P<0,01$ )(Figura 16) .

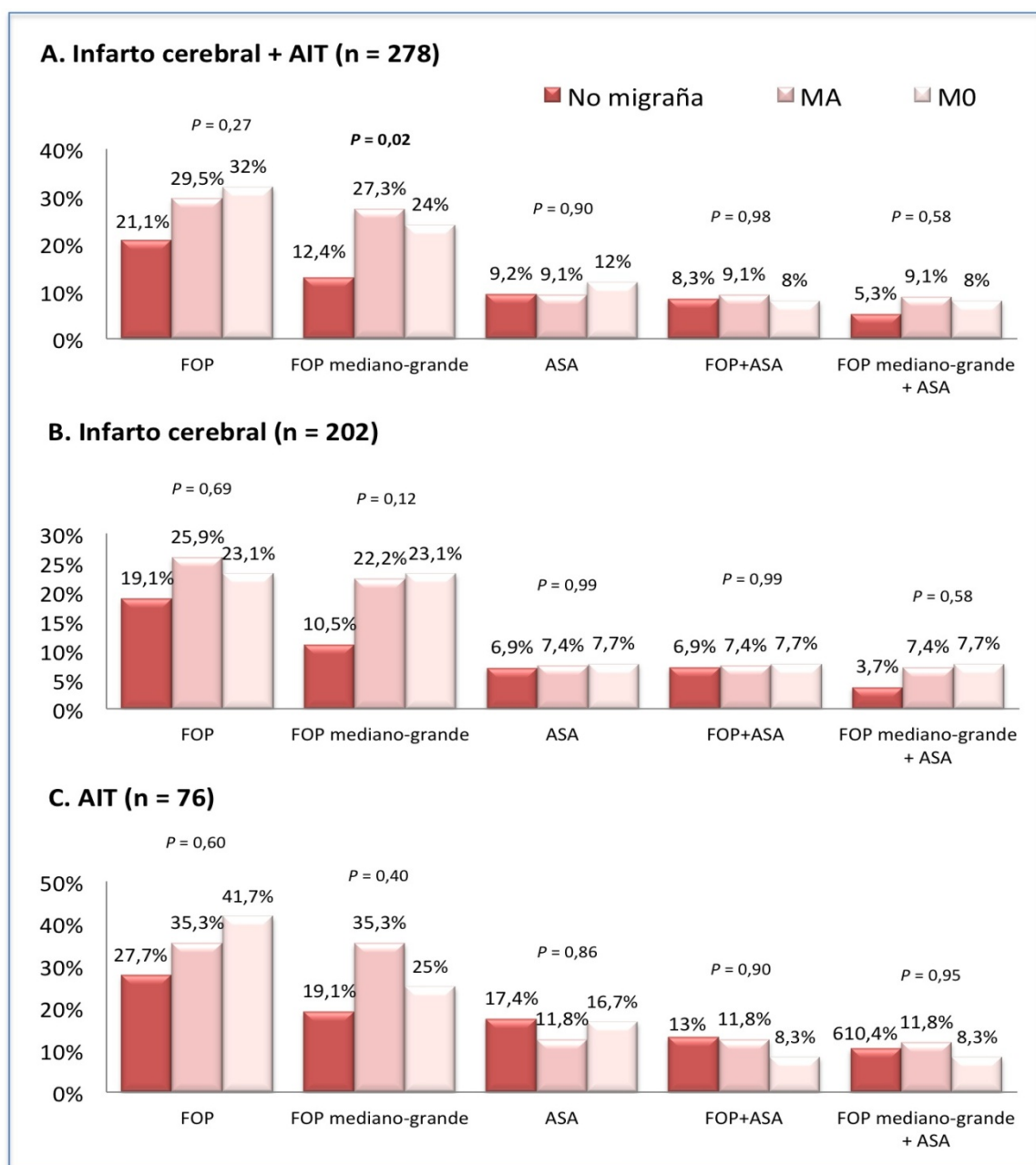
**Figura 16.** Distribución de Foramen oval permeable y aneurisma del septo interauricular según el diagnóstico de migraña



AIT: ataque isquémico transitorio; FOP: foramen oval permeable; ASA: aneurisma del septo interauricular.

Al considerar a los pacientes con MA y M0 por separado, no se observan diferencias significativas entre ellos (Figura 17).

**Figura 17.** Foramen oval permeable y aneurisma del septo interauricular según el diagnóstico de migraña, considerando MA y M0



Se detalla del valor de  $P$  para las diferencias entre los tres grupos.  $P=NS$  al comparar los grupos MA y M0 (datos no mostrados). AIT: ataque isquémico transtórico; FOP: foramen oval permeable; ASA: aneurisma del septo interauricular.

## 1.6. Gravedad y evolución del ictus isquémico.

### 1.6.1. Gravedad del ictus isquémico

El 13,5 % de los pacientes en la muestra presentaron un ictus isquémico moderado-grave (NIHSS $\geq$ 8). Para evitar sesgos, los datos sobre la gravedad se presentan sólo para los pacientes con infarto cerebral (Tabla 15).

**Tabla 15.** Datos demográficos, factores de riesgo vascular y comorbilidades y subtipo etiológico de infarto cerebral según la gravedad al ingreso.

Infarto cerebral	NIHSS < 8 n = 166	NIHSS $\geq$ 8 n = 38	P
<b>Datos demográficos</b>			
Edad, media (DS)	44,78 (8,25)	45,26 (6,96)	0,74
Edad < 45 años, n (%)	67 (40,4)	15 (39,5)	0,92
Sexo femenino, n (%)	59 (35,5)	15 (39,5)	0,64
<b>FRV y comorbilidades</b>			
Hipertensión arterial, n (%)	52 (31,3)	12 (31,6)	0,96
Diabetes Mellitus, n (%)	17 (10,12)	4 (10,5)	0,95
Dislipemia n (%)	41 (24,7)	5 (13,2)	0,12
Obesidad, n (%)	22 (13,3)	4 (10,5)	0,64
Fibrilación auricular*, n(%)	8 (4,8)	4 (10,5)	0,24
Cardiopatía isquémica, n (%)	10 (6)	2 (5,3)	0,99
Tabaquismo activo, n (%)	82 (49,4)	17 (44,7)	0,60
Alcohol, n (%)	28 (16,9)	11 (28,9)	<b>0,08</b>
Otras drogas, n (%)	11 (6,6)	2 (5,3)	0,75
Migraña, n (%)	35 (21,1)	6 (15,8)	0,46
Migraña con aura, n (%)	10 (6)	3 (7,9)	0,71
Migraña sin aura, n (%)	25 (15,1)	3 (7,9)	0,30
Trombofilia, n (%)	83 (50)	21 (55,3)	0,55
Trombofilia congénita mayor, n (%)	21 (12,7)	2 (5,3)	0,26
Trombofilia adquirida mayor, n (%)	16 (9,6)	3 (7,9)	0,99
Trombofilia congénita menor, n (%)	27 (16,3)	5 (13,2)	0,63
Trombofilia adquirida menor, n (%)	26 (15,7)	10 (26,3)	0,12
Foramen oval permeable**, n (%)	35 (21,1)	6 (15,8)	0,44
FOP mediano o grande, n (%)	21 (12,6)	5 (13,2)	0,99
<b>Subtipo etiológico</b>			
Cardioembólico, n (%)	22 (13,3)	11 (28,9)	<b>0,01</b>
Aterotrombótico, n (%)	17 (10,2)	6 (15,8)	0,32
Lacunar, n (%)	36 (21,7)	0 (0)	<b>&lt;0,01</b>
De causa inusual, n (%)	32 (19,3)	11 (28,9)	0,18
Criptogénico, n (%)	59 (35,5)	10 (26,3)	0,27

NIHSS: National Institute Health Stroke Scale; FOP: foramen oval permeable, FRV: factores de riesgo vascular

\* Previamente conocida o diagnosticada tras el infarto cerebral

\*\*Datos válidos en 200 pacientes

El análisis multivariante mostró que los dos factores asociados de manera independiente a mayor gravedad del infarto cerebral son los subtipos etiológicos cardioembólico e inusual (Tabla 16).

**Tabla 16.** Análisis multivariante de los factores asociados a infarto cerebral moderado-grave (NIHSS $\geq$ 8) al ingreso.

Variables	Análisis univariante		Análisis multivariante	
	OR cruda (95% IC)	P	OR ajustada (95% IC)	P
<b>Datos demográficos</b>				
Edad	1,008 (0,963-1,054)	0,73	-	-
Sexo femenino	1,183 (0,573-2,440)	0,64	-	-
<b>FRV y comorbilidades</b>				
Dislipemia	0,462 (0,169-1,261)	0,12	-	-
Alcohol	2,008 (0,893-4,515)	0,08	-	-
Trombofilia adquirida menor	1,923 (0,835-4,430)	0,12	-	-
<b>Subtipo etiológico</b>				
Cardioembólico	2,667 (1,160-6,130)	0,01	3,500 (1,432-8,552)	<0,01
Lacunar	0,783 (0,723-0,848)	<0,01	-	-
Inhabitual	1,706 (0,766-3,797)	0,18	2,406 (1,016-5,700)	0,04

Análisis multivariante por pasos hacia atrás de los factores asociados con ictus moderado-grave al ingreso, ajustado por edad, sexo femenino, dislipemia, alcohol, trombofilia adquirida menor, infarto de etiología cardioembólica, lacunar e inhabitual. Predicción global del modelo 81,4%.

FRV: factores de riesgo vascular

## 1.6.2. Evolución del ictus isquémico

Se obtuvieron datos de la evolución medidos por la Escala de Rankin modificada de 172 pacientes a los 3 meses (61,2%). Si tenemos en consideración los diferentes tipos de ictus isquémico, los pacientes con AIT presentan significativamente mejor evolución a los 3 meses que los pacientes con infarto cerebral (ERm  $\leq$  2 100% vs. 91,3%,  $P=0,04$ ), por lo que analizamos únicamente el subgrupo de pacientes con infarto cerebral (n=126, 61,8%) para evitar sesgos debidos a estas diferencias. Entre los pacientes con infarto cerebral, aquéllos con evolución desfavorable (ERm>2) presentaron mayor edad, mayor frecuencia de hipertensión arterial, infartos cerebrales cardioembólicos y mayor gravedad al ingreso (Tabla 17).

**Tabla 17.** Datos demográficos y factores de riesgo en los pacientes con infarto cerebral según la evolución a los 3 meses.

Variables	ERm 3 meses ≤2 n = 115	ERm 3 meses >2 n = 11	p
<b>Datos demográficos</b>			
Edad, media (DS)	44,6 (8)	49,9 (3,8)	<b>&lt;0,01</b>
Edad < 45 años, n (%)	50 (43,5)	1 (9,1)	<b>0,03</b>
Sexo femenino, n (%)	47 (40,9)	5 (45,5)	0,77
<b>FRV y comorbilidades</b>			
Hipertensión arterial n (%)	37 (32,2)	7 (63,6)	<b>0,04</b>
Diabetes Mellitus n (%)	16 (13,9)	1 (9,1)	0,99
Dislipemia n (%)	28 (24,3)	4 (36,4)	0,47
Obesidad, n (%)	16 (13,9)	2 (18,2)	0,66
Fibrilación auricular*, n(%)	2 (1,7)	0 (0)	0,99
Cardiopatía isquémica n (%)	8 (7)	2 (6,7)	0,21
Tabaquismo, n (%)	84 (48,3)	15 (50)	0,32
Alcohol n (%)	30 (17,2)	9 (30)	0,12
Otras drogas n (%)	11 (6,3)	2 (18,2)	0,58
Migraña, n (%)	28 (24,3)	1 (9,1)	0,45
Migraña con aura, n (%)	10 (8,7)	1 (9,1)	0,99
Migraña sin aura, n (%)	18 (15,7)	0 (0)	0,36
Trombofilia, n (%)	55 (47,8)	8 (72,7)	0,12
Trombofilia congénita mayor, n (%)	8 (7)	1 (9,1)	0,58
Trombofilia adquirida mayor, n (%)	11 (9,6)	2 (18,2)	0,37
Trombofilia congénita menor, n (%)	16 (13,9)	2 (18,2)	0,66
Trombofilia adquirida menor, n (%)	20 (17,4)	4 (36,4)	0,22
Foramen oval permeable**, n (%)	25 (21,9)	2 (18,2)	0,99
FOP mediano o grande, n (%)	15 (13,2)	1 (9,1)	0,99
<b>Subtipo etiológico de infarto cerebral</b>			
Cardioembólico, n (%)	15 (13)	5 (45,5)	<b>&lt;0,01</b>
Aterotrombótico, n (%)	12 (10,4)	2 (18,2)	0,35
Lacunar, n (%)	26 (22,6)	1 (9,1)	0,45
De causa inhabitual, n (%)	26 (22,6)	1 (9,1)	0,45
Criptogénico, n (%)	36 (31,3)	2 (18,2)	0,50
<b>Tratamiento en fase aguda</b>			
Fibrinólisis intravenosa, n (%)	23 (20)	1 (9,1)	0,69
<b>Gravedad del infarto cerebral</b>			
NIHSS, mediana (RIC)	2 (1-5)	8 (3-16)	<b>&lt;0,01</b>
Ictus moderado-grave <sup>§</sup> , n (%)	14 (12,2)	6 (54,5)	<b>&lt;0,01</b>

ERm: Escala de Rankin modificada; FRV: factores de riesgo vascular; FOP: foramen oval permeable; NIHSS: National Institute Health Stroke Scale.

\* Previamente conocida o diagnosticada tras el infarto cerebral

\*\*Datos válidos en 125 pacientes

§ NIHSS ≥8

El análisis multivariante mostró la gravedad al ingreso según la NIHSS como el único factor asociado a una evolución desfavorable a los tres meses (Tabla 18).

**Tabla 18.** Análisis multivariante de los factores asociados a evolución desfavorable (ERm>2) los tres meses.

Variables	Análisis univariante		Análisis multivariante	
	OR (95% IC)	P	OR (95% IC)	P
<b>Datos demográficos</b>				
Edad	1,145 (1,006-1,303)	0,04	-	-
Sexo femenino	1,206 (0,348-4,182)	0,77	-	-
<b>FRV y comorbilidades</b>				
Hipertensión arterial	3,689 (1,016-13,392)	0,05	-	-
<b>Subtipo etiológico</b>				
Cardioembólico	5,556 (1,507-20,487)	0,01	-	-
<b>Gravedad del infarto cerebral</b>				
Ictus moderado-grave*	8,657 (2,332-32,144)	<0,01	7,228 (1,854-28,179)	<0,01

Análisis multivariante por pasos hacia atrás de los factores asociados con ERm>2 a los tres meses ajustado por edad, sexo femenino, hipertensión arterial, infarto de etiología cardioembólica e infarto cerebral moderado-grave (NIHSS ≥8). Predicción global del modelo 94,2%.

\*NIHSS ≥8

FRV: factores de riesgo vascular

Comparando las mismas variables que se incluyeron en la tabla 8: demográficas, factores de riesgo vascular, subtipo etiológico, tratamiento y gravedad del ictus entre los pacientes con seguimiento a los tres meses y los perdidos en seguimiento (n=78), no existen diferencias significativas en gravedad del ictus al ingreso, con una NIHSS≥8 en 15,9% vs. 23,1%,  $P=0,20$  respectivamente. Los pacientes perdidos en seguimiento presentaban con mayor frecuencia trombofilias congénitas mayores (17,9% vs. 7,1%,  $P=0,02$ ) y un porcentaje menor de tratamiento con fibrinólisis intravenosa (3,8% vs. 19%,  $P<0,01$ ) que los pacientes con datos de seguimiento a los tres meses.

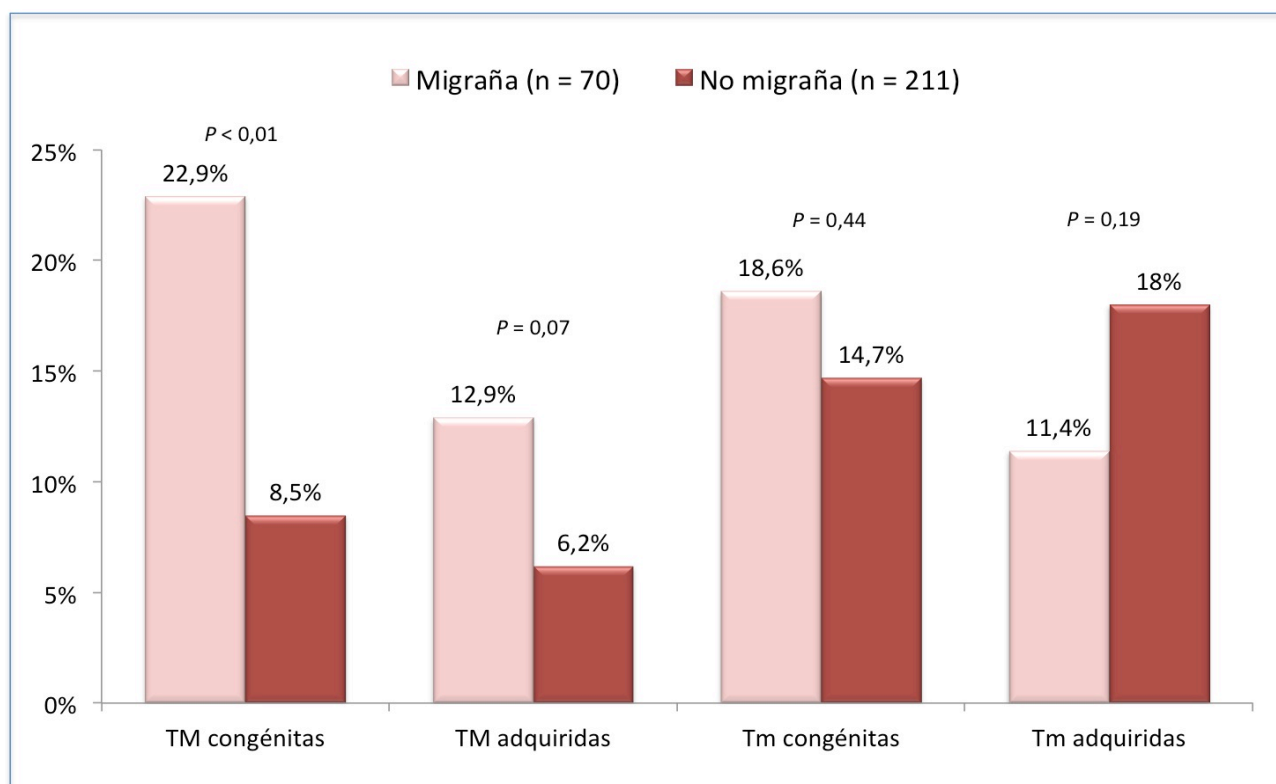
## 2. OBJETIVO 1: Trombofilia en pacientes menores de 55 años con ictus isquémico según el antecedente de migraña

### 2.1. Asociación entre migraña y trombofilia: análisis descriptivo

Los pacientes con migraña, M0 o MA, presentaban una mayor frecuencia tanto de cualquier trombofilia (68,6 vs. 43,6,  $P=0,01$ ) como de trombofilias mayores (35,7% vs. 14,7%,  $P<0,01$ ) que los pacientes sin este antecedente. Sin embargo, los pacientes con migraña presentaban una frecuencia similar de trombofilias menores que los pacientes sin migraña (30% vs. 32,7%,  $P=0,68$ ).

Al analizar los grupos de trombofilias mayores y menores según el antecedente de migraña (Figura 18) se observa que son las trombofilias mayores congénitas el único subgrupo en el que existieron diferencias estadísticamente significativas entre pacientes con y sin migraña.

**Figura 18.** Frecuencia de migraña (con o sin aura) según el tipo de trombofilia.



TM: trombofilia mayor; Tm: trombofilia menor

**Tabla 19.** Distribución de las trombofilias según la presencia de migraña.

AIT + IC (n = 281)	No migraña n = 211	M0 n = 45	MA n = 25	P	Migraña n = 70	P‡
<b>Cualquier trombofilia</b>	90 (42,7)	30 (66,7)	12 (48)	<b>0,01</b>	42 (60)	<b>0,01</b>
<b>A. Mayores n (%)*</b>	31 (14,7)	18 (40)	7 (28)	<b>&lt;0,01</b>	25 (35,7)	<b>&lt;0,01</b>
<b>Congénitas n (%)**</b>	18 (8,5)	13 (28,9)	3 (12)	<b>&lt;0,01</b>	16 (22,9)	<b>&lt;0,01</b>
G20210A-PT, n (%)	7 (3,3)	5 (11,1)	1 (4)	0,08	6 (8,6)	0,07
F VLeiden, n (%)	7 (3,3)	3 (6,7)	1 (4)	0,58	4 (5,7)	0,30
Déficit PC o S, n (%)	4 (1,9)	7 (15,6)	1 (4)	<b>&lt;0,01</b>	8 (11,4)	<b>&lt;0,01</b>
<b>Adquiridas n (%)***</b>	13 (6,2)	5 (11,1)	4 (16)	0,15	9 (12,9)	0,07
SAF, n (%)	6 (2,8)	3 (6,7)	2 (8)	0,27	5 (7,1)	0,11
Anticoagulante lúpico, n (%)	1 (0,5)	0	1 (4)	0,12	1 (1,4)	0,44
RPCA, n (%)	1 (0,5)	0	0	0,85	0	0,99
Policitemia vera, n (%)	0	1 (2,2)	0	0,07	1 (1,4)	0,25
Trombocitosis, n (%)	5 (2,4)	1 (2,2)	1 (4)	0,88	2 (2,9)	0,82
<b>B. Menores n (%)†</b>	69 (32,7)	14 (31,1)	7 (28)	0,88	21 (30)	0,678
<b>Congénitas: Mut. MTHFR, n (%)</b>	31 (14,7)	9 (20)	4 (16)	0,67	13 (18,6)	0,44
Heterocigoto, n (%)	20 (9,5)	7 (15,6)	3 (12)	0,48	10 (14,3)	0,256
Homocigoto, n (%)	11 (5,2)	2 (4,4)	1 (4)	0,95	3 (4,3)	0,99
<b>Adquiridas n (%)‡</b>	38 (18)	5 (11,1)	3 (12)	0,43	8 (11,4)	0,19
Cáncer, n (%)	6 (2,8)	1 (2,2)	0	0,68	1 (1,4)	0,68
Hiperhomocisteinemia, n (%)	32 (15,2)	4 (8,9)	3 (12)	0,52	7 (10)	0,278
<b>IC (n = 204)</b>	<b>n = 163</b>	<b>n = 28</b>	<b>n = 13</b>	<b>P</b>	<b>n = 41</b>	<b>P‡</b>
<b>Cualquier trombofilia</b>	72 (44,2)	21 (75)	5 (38,5)	<b>&lt;0,01</b>	26 (63,4)	<b>0,02</b>
<b>A. Mayores n (%)*</b>	25 (15,3)	12 (46,4)	4 (30,8)	<b>&lt;0,01</b>	16 (39)	<b>&lt;0,01</b>
<b>Congénitas n (%)**</b>	14 (8,6)	9 (32,1)	0	<b>&lt;0,01</b>	9 (22)	<b>&lt;0,01</b>
G20210A-PT, n (%)	6 (3,7)	3 (10,7)	0	0,18	3 (7,3)	0,39
F VLeiden, n (%)	5 (3,1)	3 (10,7)	0	0,12	3 (7,3)	<b>&lt;0,01</b>
Déficit PC o S, n (%)	3 (1,8)	5 (17,9)	0	<b>&lt;0,01</b>	5 (12,2)	<b>&lt;0,01</b>
<b>Adquiridos n (%)***</b>	11 (6,7)	4 (14,3)	4 (30,8)	<b>0,01</b>	8 (19,5)	<b>0,01</b>
SAF, n (%)	5 (3,1)	2 (7,1)	2 (15,4)	0,09	4 (9,8)	0,08
Anticoagulante lúpico, n (%)	1 (0,6)	0	1 (7,7)	<b>0,04</b>	1 (2,4)	0,35
RPCA, n (%)	1 (0,6)	0	0	0,88	0	0,99
Policitemia vera, n (%)	0	1 (3,6)	0	0,04	1 (2,4)	0,20
Trombocitosis, n (%)	4 (2,5)	1 (3,6)	1 (7,7)	0,55	2 (4,9)	0,345
<b>B. Menores n (%)†</b>	56 (34,4)	10 (35,7)	5 (38,5)	0,36	12 (29,3)	0,54
<b>Congénitas: Mut MTHFR, n (%)</b>	24 (14,7)	7 (25)	1 (7,7)	0,28	8 (19,5)	0,45
Heterocigoto, n (%)	15 (9,2)	5 (17,9)	1 (7,7)	0,36	6 (14,6)	0,34
Homocigoto, n (%)	9 (5,5)	2 (7,1)	0	0,63	2 (4,9)	0,99
<b>Adquiridos n (%)‡</b>	32 (19,6)	3 (10,7)	1 (7,7)	0,32	4 (9,8)	0,17
Cáncer, n (%)	5 (3,1)	1 (3,6)	0	0,80	1 (2,4)	0,83
Hiperhomocisteinemia, n (%)	27 (16,6)	2 (7,1)	1 (7,7)	0,33	3 (7,3)	0,22
Combinación, n (%)	9 (5,5)	0	1 (7,7)	0,57	4 (9,8)	0,30
<b>AIT (n = 77)</b>	<b>n = 48</b>	<b>n = 17</b>	<b>n = 12</b>	<b>P</b>	<b>29</b>	<b>P‡</b>
<b>Cualquier trombofilia</b>	18 (37,5)	21 (75)	5 (38,5)	<b>&lt;0,01</b>	16 (55,2)	0,13
<b>A. Mayores n (%)*</b>	6 (12,5)	5 (29,4)	3 (25)	0,24	8 (27,6)	0,10
<b>Congénitas n (%)**</b>	4 (8,3)	4 (23,5)	3 (25)	0,16	7 (24,1)	0,09
G20210A-PT, n (%)	1 (2,1)	2 (11,8)	1 (8,3)	0,26	3 (10,3)	0,15
F VLeiden, n (%)	2 (4,2)	0	1 (8,3)	0,51	1 (3,4)	0,99
Déficit PC o S, n (%)	1 (2,1)	2 (11,8)	1 (8,3)	0,26	3 (10,3)	0,15
<b>Adquiridas n (%)***</b>	2 (4,2)	1 (5,9)	0	0,71	1 (3,4)	0,99
SAF, n (%)	1 (2,1)	1 (5,9)	0	0,58	1 (3,4)	0,99
Anticoagulante lúpico, n (%)	-	-	-	-	-	-
RPCA, n (%)	-	-	-	-	-	-
Policitemia vera, n (%)	-	-	-	-	-	-
Trombocitosis, n (%)	1 (2,1)	0	0	0,74	0	0,99
<b>B. Menores n (%)†</b>	13 (27,1)	4 (23,5)	5 (41,7)	0,53	9 (31)	0,71
<b>Congénitas: Mut MTHFR, n (%)</b>	7 (14,6)	2 (11,8)	3 (25)	0,60	5 (17,2)	0,76
Heterocigoto, n (%)	5 (10,4)	2 (11,8)	2 (16,7)	0,83	4 (13,8)	0,72
Homocigoto, n (%)	2 (4,2)	0	1 (8,3)	0,51	1 (3,4)	0,99
<b>Adquiridas n (%)‡</b>	6 (12,5)	2 (11,8)	2 (16,7)	0,92	4 (13,8)	0,99
Cáncer, n (%)	1 (2,1)	0	0	0,74	0	0,44
Hiperhomocisteinemia, n (%)	5 (10,4)	2 (11,8)	2 (16,7)	0,83	4 (13,8)	0,72
Combinación, n (%)	1 (2,1)	0	1 (8,3)	0,36	1 (3,4)	0,99

FOP: foramen oval permeable, IC: infarto cerebral, AIT: ataque isquémico transitorio, RPCA: resistencia a proteína C activada, MTHFR: metil-tetra-hidro-folato reductasa, \*Una o más trombofilias mayores. † Una o más trombofilias menor. \*\*Una o más trombofilias congénitas. ‡ Una o más trombofilias menor adquirida. \*\*\* Una o más trombofilias mayor adquirida. ‡Significación para la comparación entre pacientes sin migraña y pacientes con cualquier migraña (M0 o MA).



La tabla 19 muestra de manera detallada la distribución de trombofilias según migraña, MA, M0 y tipo de ictus. Teniendo en cuenta toda la muestra, los pacientes con migraña presentaban una mayor frecuencia de trombofilias mayores, en especial congénitas y, dentro de éstas, alcanza la significación estadística el déficit de PC o PS. Otras trombofilias mayores congénitas mostraban una tendencia a ser más frecuentes en los pacientes con migraña, como la mutación del FVL y la mutación G20210A-PT, que estuvo presente en más del doble que en los pacientes sin migraña.

Por otra parte, los pacientes con antecedente de migraña mostraban una tendencia a una mayor frecuencia de trombofilias mayores adquiridas, sobre todo a expensas del SAF, el doble de frecuente en los pacientes con migraña.

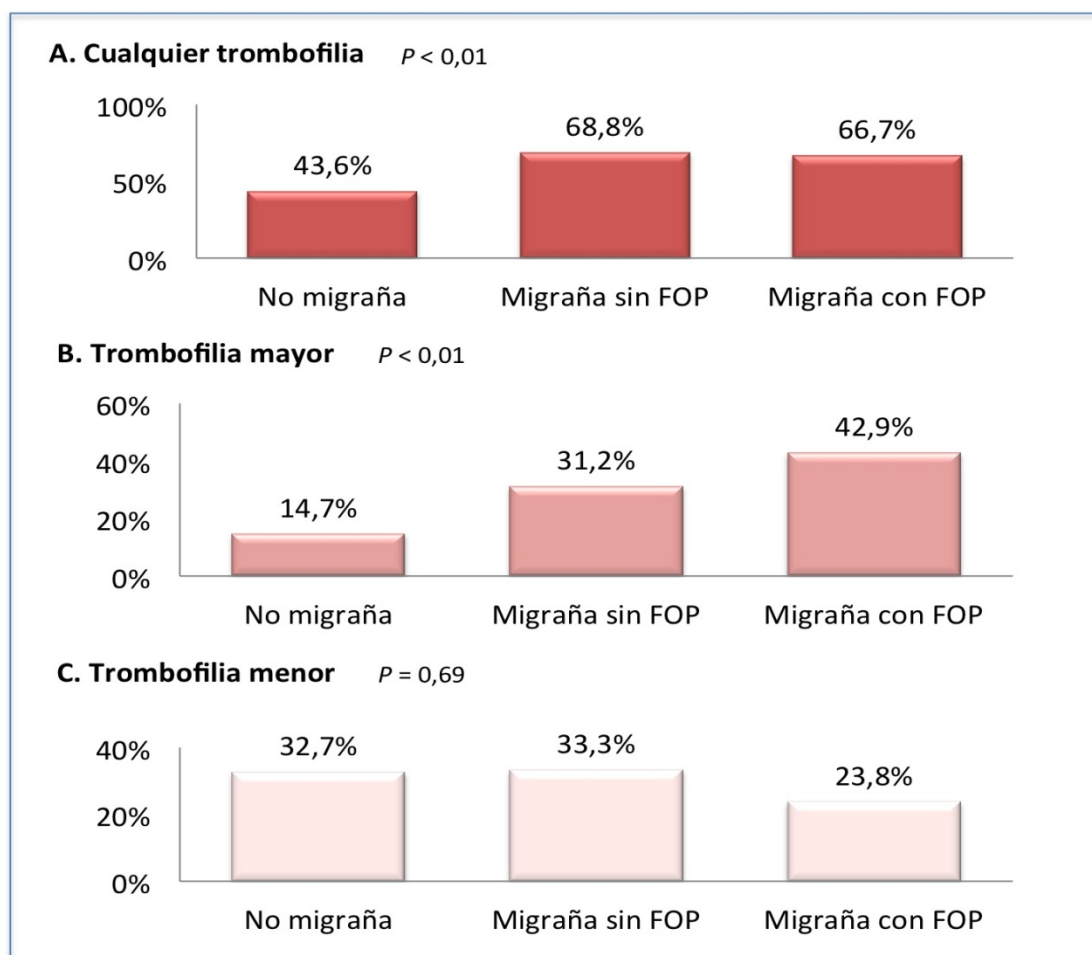
Teniendo en cuenta sólo el infarto cerebral también se observó una asociación entre migraña y trombofilias mayores congénitas, que alcanza la significación estadística para la mutación del FVL y el déficit de proteína C o S, así como una asociación significativa entre la migraña y las trombofilias mayores adquiridas, mientras que no se relacionó con las trombofilias menores. Sin embargo, en el subgrupo de pacientes con AIT, la migraña sólo mostró una tendencia asociarse con las trombofilias mayores congénitas.

Al comparar a los pacientes con MA, M0 y sin migraña, se observó que es la migraña sin aura la que se asoció con las trombofilias en general, y con las trombofilias mayores congénitas en particular aunque, para estas últimas, los datos son estadísticamente significativos en la muestra completa y en los infartos cerebrales pero no en los pacientes con AIT (Tabla 19).

En la figura 19 se muestra la frecuencia de trombofilia según migraña y FOP. Al analizar la presencia de cualquier trombofilia, los pacientes con migraña presentaban más frecuencia de la misma y esto no se modificó en aquellos en los que coexistían migraña y FOP. Sin embargo, cuando se tienen en cuenta las trombofilias mayores, tanto congénitas como adquiridas, los pacientes con migraña fueron diagnosticados de TM con el doble de frecuencia respecto a aquellos sin migraña (31,2% vs. 14,7%), pero los pacientes con migraña con FOP fueron los que más TM presentaban (42,9%)

( $P < 0,01$  para la diferencia entre los tres grupos). Las trombofilias menores se distribuyeron de manera similar en los pacientes con/sin migraña.

**Figura 19.** Presencia de trombofilias en función del diagnóstico de migraña y foramen oval permeable (FOP)



## 2.2. Asociación entre trombofilia y migraña: análisis multivariante

A continuación se realizó el análisis multivariante de la relación entre trombofilia y migraña, ajustando el modelo por edad, sexo femenino y FOP, tal y como se describe en el apartado de métodos. Además, se ajustó por aquellas variables asociadas con el diagnóstico de trombofilias con  $P < 0,02$  (Tabla 8). La tabla 20 muestra el análisis multivariante de la asociación entre cualquier trombofilia y migraña. A continuación, en la tabla 21, se muestran los análisis multivariantes para las trombofilias mayores y, en la 22, para las menores.

**Tabla 20.** Análisis uni- y multivariante de los factores asociados al diagnóstico de cualquier trombofilia.

Variables	Análisis univariante		Análisis multivariante <sup>1</sup>		Análisis multivariante <sup>2</sup>	
	OR cruda (95% IC)	P	OR ajustada (95% IC)	P	OR ajustada (95% IC)	P
<b>Infartos cerebrales + AIT (n = 278)</b>						
Edad	0,991 (0,963-1,020)	0,53	-	-	-	-
Sexo femenino	1,176 (0,727-1,905)	0,51	-	-	-	-
FOP	0,754 (0,432-1,318)	0,32	0,619 (0,307-1,246)	0,18	0,619 (0,307-1,247)	0,18
Abuso de alcohol	1,605 (0,849-3,034)	0,14	1,880 (0,973-3,631)	0,06	1,886 (0,976-3,642)	0,06
Migraña (sí/no)	2,822 (1,591-5,007)	<0,01	<b>2,756 (1,379-5,508)</b>	<b>&lt;0,01</b>		
Migraña (no/M0/MA)						
No migraña	Referencia				Referencia	
M0	3,557 (1,741-7,268)	<0,01			<b>3,430 (1,524-7,719)</b>	<b>&lt;0,01</b>
MA	1,940 (0,833-4,517)	0,12			1,914 (0,750-4,888)	0,17
<b>Infartos cerebrales (n = 202)</b>						
Edad	1,006 (0,972-1,041)	0,73	-	-	-	-
Sexo femenino	1,114 (0,629-1,973)	0,71	-	-	-	-
FOP	1,144 (0,575-2,274)	0,70	-	-	-	-
HTA	1,639 (0,900-2,983)	0,10	<b>1,911 (1,018-3,588)</b>	<b>0,04</b>	-	-
Abuso de alcohol	1,944 (0,944-4,002)	0,07	<b>2,372 (1,120-4,020)</b>	<b>0,02</b>	<b>2,441 (1,162-5,127)</b>	<b>0,012</b>
Migraña (sí/no)	3,822 (1,758-8,311)	<0,01	<b>4,723 (2,119-10,526)</b>	<b>&lt;0,01</b>		
Migraña (no/M0/MA)						
No migraña	Referencia				Referencia	
M0	7,397 (2,456-22,280)	<0,01			<b>8,560 (2,811-26,066)</b>	<b>&lt;0,01</b>
MA	1,438 (0,463-4,467)	0,53			1,534 (0,487-4,838)	0,465
<b>AIT (n = 76)</b>						
Edad	0,953 (0,902-1,006)	0,08	<b>0,931 (0,876-0,989)</b>	<b>0,02</b>	<b>0,932 (0,876-0,991)</b>	<b>0,02</b>
Sexo femenino	1,398 (0,565-3,461)	0,47	-	-	-	-
FOP	0,327 (0,116-0,921)	0,03	0,296 (0,064-1,373)	0,120	0,297 (0,064-1,375)	0,121
HTA	0,440 (0,136-1,418)	0,16	-	-	-	-
Migraña (sí/no)	2,162 (0,846-5,527)	0,11	3,473 (0,962-12,541)	0,06		
Migraña (no/M0/MA)						
No migraña	Referencia				Referencia	
M0	1,717 (0,563-5,233)	0,34			2,809 (0,700-11,268)	0,14
MA	3,053 (0,805-11,569)	0,10			5,510 (0,896-33,893)	0,06

Análisis multivariante por pasos hacia atrás de los factores asociados con el diagnóstico de cualquier trombofilias, ajustado por edad, sexo femenino, migraña, FOP, Migraña x FOP, HTA y abuso de alcohol

<sup>1</sup>Análisis multivariante que incluye la variable migraña dicotomizada (sí/no). Predicción global del modelo: 63,3% para toda la muestra, 62,4% para infartos cerebrales y 68,4% para AIT.

<sup>2</sup>Análisis multivariante que incluye la variable migraña tricotomizada (no/M0/MA). Predicción global del modelo: 63,3% para toda la muestra, 64,7% para infartos cerebrales y 68,4% para AIT.

M0, migraña sin aura; MA, migraña con aura; FOP, foramen oval permeable; HTA: hipertensión arterial; AIT: ataque isquémico transitorio; FA: fibrilación auricular; TVP: trombosis venosa profunda.

**Tabla 21.** Análisis multivariantes de los factores asociados al diagnóstico de trombofilias mayores en general, así como congénitas y adquiridas.

Variables	Trombofilias mayores <sup>1</sup>		Trombofilias mayores congénitas <sup>2</sup>		Trombofilias mayores adquiridas <sup>3</sup>	
	OR ajustada (95% IC)	P	OR ajustada (95% IC)	P	OR ajustada (95% IC)	P
<b>Infartos cerebrales + AIT (n = 278)</b>						
Edad	0,968 (0,935-1,002)	0,06	-	-	-	-
Sexo femenino	-	-	-	-	-	-
Migraña	<b>3,007 (1,605-5,632)</b>	<b>&lt;0,01</b>	<b>3,177 (1,519-6,645)</b>	<b>&lt;0,01</b>	<b>2,634 (1,037-6,691)</b>	<b>0,04</b>
FOP	-	-	-	-	-	-
Abuso de alcohol	-	-	-	-	2,471 (0,875-6,982)	0,09
<b>Infartos cerebrales (n = 202)</b>						
Edad	-	-	-	-	-	-
Sexo femenino	-	-	-	-	-	-
Migraña	<b>3,653 (1,704-7,834)</b>	<b>&lt;0,01</b>	<b>3,069 (1,220-7,721)</b>	<b>0,02</b>	<b>3,425 (1,192-9,841)</b>	<b>0,02</b>
FOP	-	-	-	-	-	-
HTA	-	-	-	-	-	-
Abuso de alcohol	-	-	-	-	<b>2,763 (1,004-7,602)</b>	<b>0,04</b>
<b>AIT (n = 76)</b>						
Edad	<b>0,903 (0,841-0,969)</b>	<b>&lt;0,01</b>	0,934 (0,868-1,005)	0,07	<b>0,862 (0,749-0,992)</b>	<b>0,038</b>
Sexo femenino	-	-	-	-	-	-
Migraña	3,096 (0,860-11,144)	0,08	3,785 (0,954-15,015)	0,06	-	-
FOP	-	-	-	-	-	-
HTA	-	-	-	-	-	-

Análisis multivariantes por pasos hacia atrás de los factores asociados con el diagnóstico de las trombofilias indicadas, ajustados por edad, sexo femenino, migraña, FOP, Migraña x FOP, HTA y abuso de alcohol.

<sup>1</sup>Análisis multivariante de los factores asociados a trombofilias mayores. Predicción global del modelo: 79,7% para toda la muestra, 79,7% para infartos cerebrales y 83,1% para AIT.

<sup>2</sup>Análisis multivariante de los factores asociados a trombofilias mayores congénitas. Predicción global del modelo: 87,9% para toda la muestra, 88,6% para infartos cerebrales y 85,7% para AIT.

<sup>3</sup>Análisis multivariante de los factores asociados a trombofilias mayores adquiridas. Predicción global del modelo: 92,1% para toda la muestra, 91,1% para infartos cerebrales y 96,1% para AIT.

MO, migraña sin aura; MA, migraña con aura; FOP, foramen oval permeable; HTA: hipertensión arterial

**Tabla 22.** Análisis multivariantes de los factores asociados al diagnóstico de trombofilias menores en general, así como congénitas y adquiridas).

Variables	Trombofilias menores <sup>1</sup>		Trombofilias menores congénitas <sup>2</sup>		Trombofilias menores adquiridas <sup>3</sup>	
	OR ajustada (95% IC)	P	OR ajustada (95% IC)	P	OR ajustada (95% IC)	P
<b>Infartos cerebrales + AIT (n = 278)</b>						
Edad	1,045 (1,011-1,081)	0,01	-	-	1,074 (1,023-1,128)	<0,01
Sexo femenino	-	-	-	-	-	-
Migraña	-	-	-	-	-	-
FOP	-	-	0,104 (0,014-0,778)	0,02	-	-
Abuso de alcohol	-	-	2,389 (1,116-5,113)	0,02	-	-
<b>Infartos cerebrales (n = 202)</b>						
Edad	1,048 (1,006-1,092)	0,02	-	-	1,109 (1,040-1,182)	<0,01
Sexo femenino	-	-	-	-	-	-
Migraña	-	-	-	-	-	-
FOP	-	-	0,162 (0,021-1,248)	0,08	2,340 (0,921-5,948)	0,07
Abuso de alcohol	-	-	2,743 (1,166-6,450)	0,02	-	-
<b>AIT (n = 76)</b>						
Edad	-	-	-	-	-	-
Sexo femenino	-	-	-	-	-	-
Migraña	-	-	-	-	-	-
FOP	0,064 (0,008-0,512)	0,01	-	-	0,208 (0,025-1,743)	0,148

Análisis multivariantes por pasos hacia atrás de los factores asociados con el diagnóstico de las trombofilias indicadas, ajustados por edad, sexo femenino, migraña, FOP, migraña x FOP y abuso de alcohol.

<sup>1</sup>Análisis multivariante de los factores asociados a trombofilias menores. Predicción global del modelo: 67,6% para toda la muestra, 67,6% para infartos cerebrales y 71,1% para AIT.

<sup>2</sup>Análisis multivariante de los factores asociados a trombofilias menores congénitas. Predicción global del modelo: 87,9% para toda la muestra y 84,7% para infartos cerebrales.

<sup>3</sup>Análisis multivariante de los factores asociados a trombofilias menores adquiridas. Predicción global del modelo: 84,2% para toda la muestra, 82,7% para infartos cerebrales y 86,8% para AIT.

M0, migraña sin aura; MA, migraña con aura; FOP, foramen oval permeable; HTA: hipertensión arterial

Como muestra la Tabla 20, la migraña fue un factor independiente asociado al diagnóstico de trombofilias (OR 2,765; IC 95%: 1,379-5,508). Cuando se introduce la variable tricotomizada (no migraña/MA/M0), sólo la M0 alcanzó la significación estadística (OR 3,430; IC 95%: 1,524-7,719). Ni el FOP ni la interacción Migraña+FOP mostraron una asociación con las trombofilias. Al analizar los infartos cerebrales y los AIT por separado, se observó que esta relación entre migraña y trombofilias se mantiene significativa sólo en los infartos cerebrales, observándose una tendencia en el AIT.

La Tabla 21 muestra la asociación entre migraña y trombofilias mayores, tanto congénitas como adquiridas. Se observó que la migraña fue un factor asociado de manera independiente a las trombofilias mayores (OR 3,007; IC 95%: 1,605-5,632), siendo algo mayor en las trombofilias mayores congénitas respecto a las adquiridas.

Por otra parte, en la Tabla 22 se observa que la migraña no es un factor asociado al diagnóstico de trombofilias menores, ni congénitas ni adquiridas.

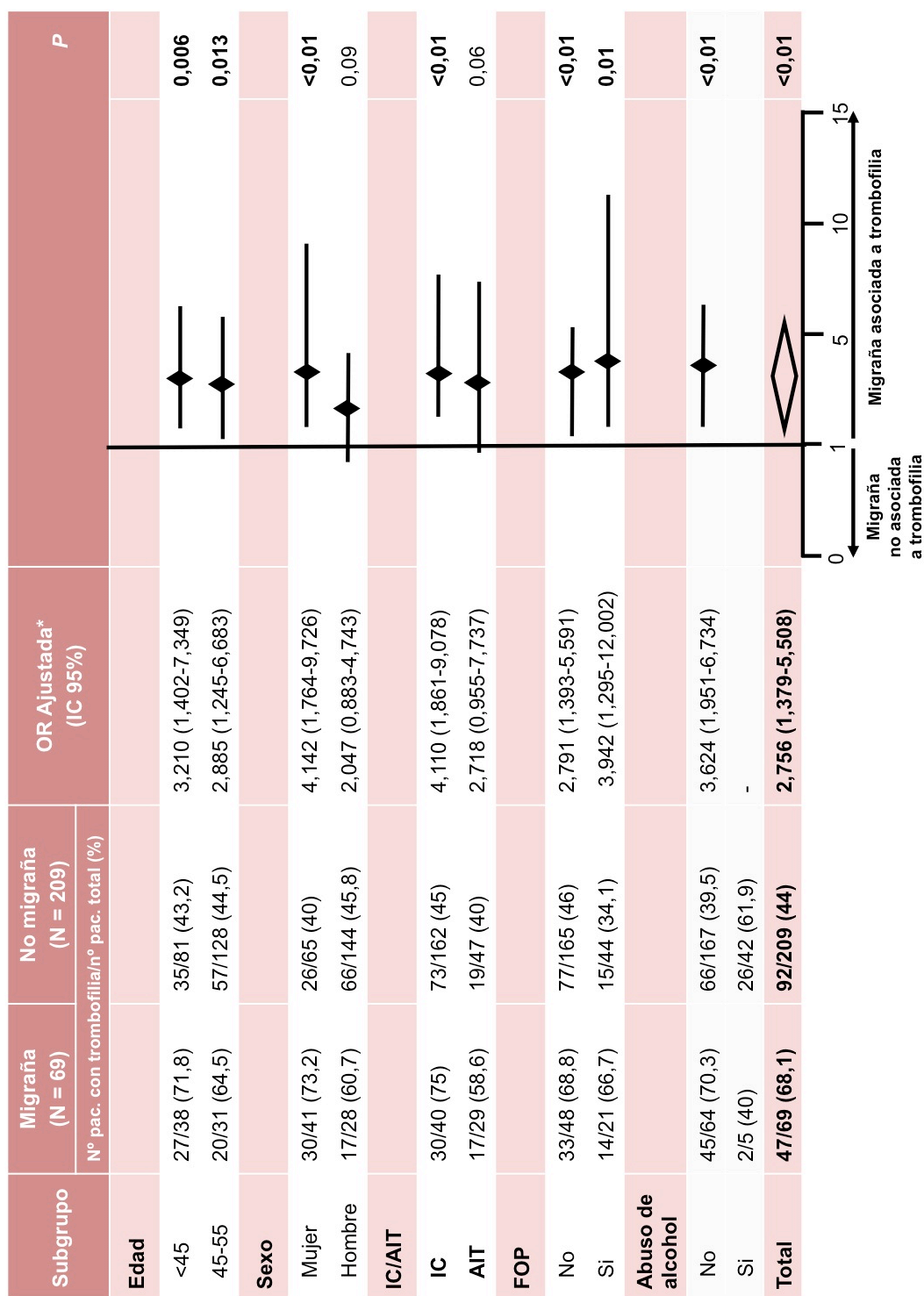
### **2.3. Asociación entre trombofilia y migraña: análisis de subgrupos.**

Nos propusimos analizar en qué subgrupos era más importante la asociación entre la migraña y el diagnóstico de trombofilias. Para ello analizamos esta asociación en función de la edad, sexo, el tipo de ictus (infarto/AIT), FOP y el abuso de alcohol.

Como se muestra en la Figura 20, la relación entre migraña y cualquier trombofilia se mantuvo estadísticamente significativa en ambos grupos de edad (<45 y 45-55 años), en el sexo femenino, en pacientes con infarto cerebral, sin diferencias respecto a la presencia de FOP y en el grupo que no presenta abuso de alcohol.

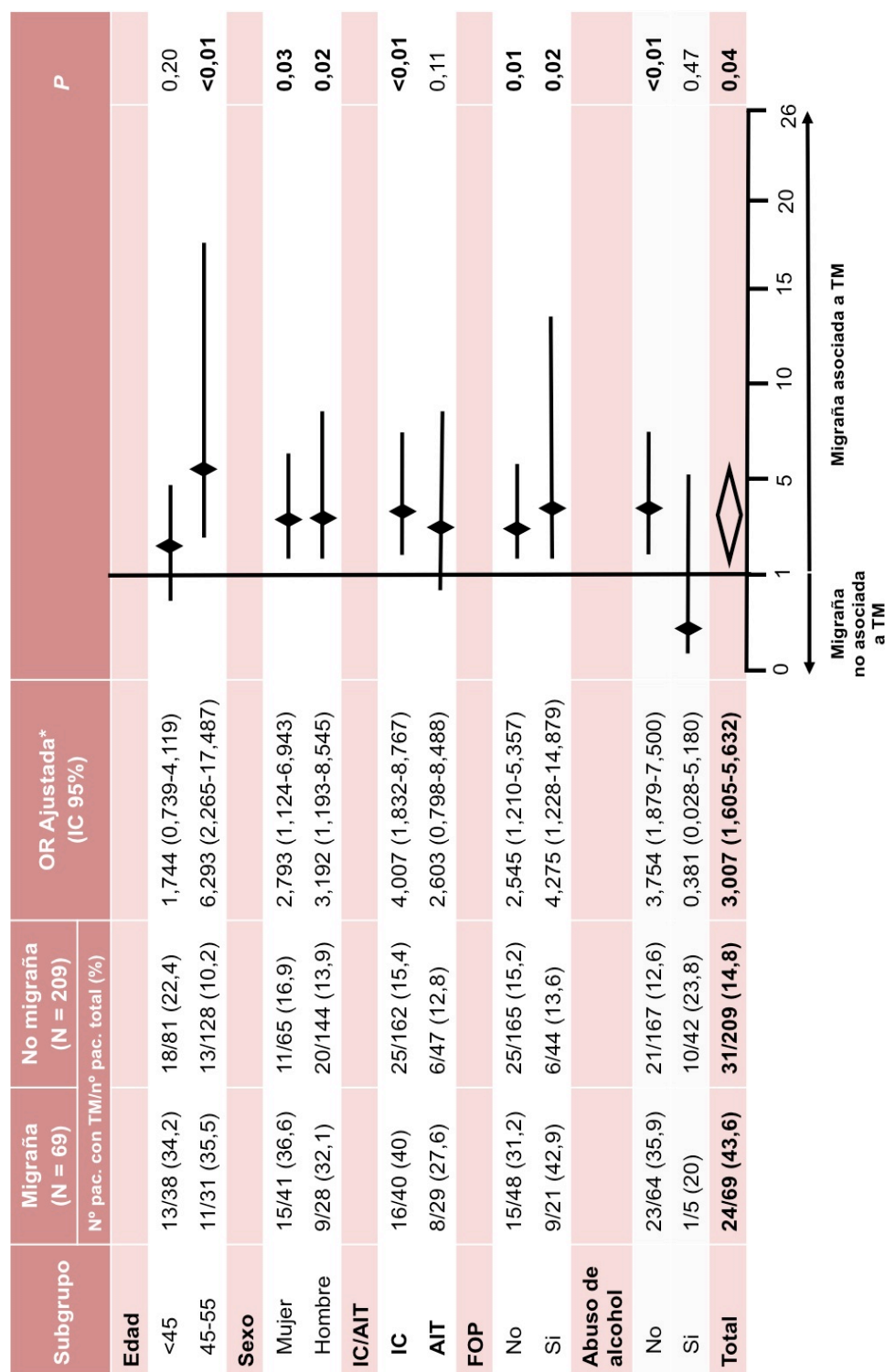
En la figura 21 se detalla la asociación entre migraña y trombofilias mayores, observándose que se mantuvo estadísticamente significativa en el grupo de mayor edad, en ambos sexos, en el infarto cerebral, sin diferencia respecto a la presencia de FOP y en los que no presentaban abuso de alcohol.

**Figura 20.** Asociación entre migraña y trombofilias (congénitas/adquiridas). Análisis de subgrupos.



\*Ajustado por edad, sexo femenino, migraña, FOP y abuso de alcohol  
IC, infarto cerebral; AIT, ataque isquémico transitorio; FOP, foramen oval permeable.

**Figura 21.** Asociación entre migraña y trombofilias mayores (congénitas/adquiridas). Análisis de subgrupos.



\*Ajustado por edad, sexo femenino, migraña, FOP y abuso de alcohol

TMC, trombofilias mayores congénitas; IC, infarto cerebral; AIT, ataque isquémico transitorio; FOP, foramen oval permeable



### 3. OBJETIVO 2: Trombofilia, migraña, FOP, y su interacción, en pacientes con ictus criptogénico respecto a aquellos con ictus de causa identificada.

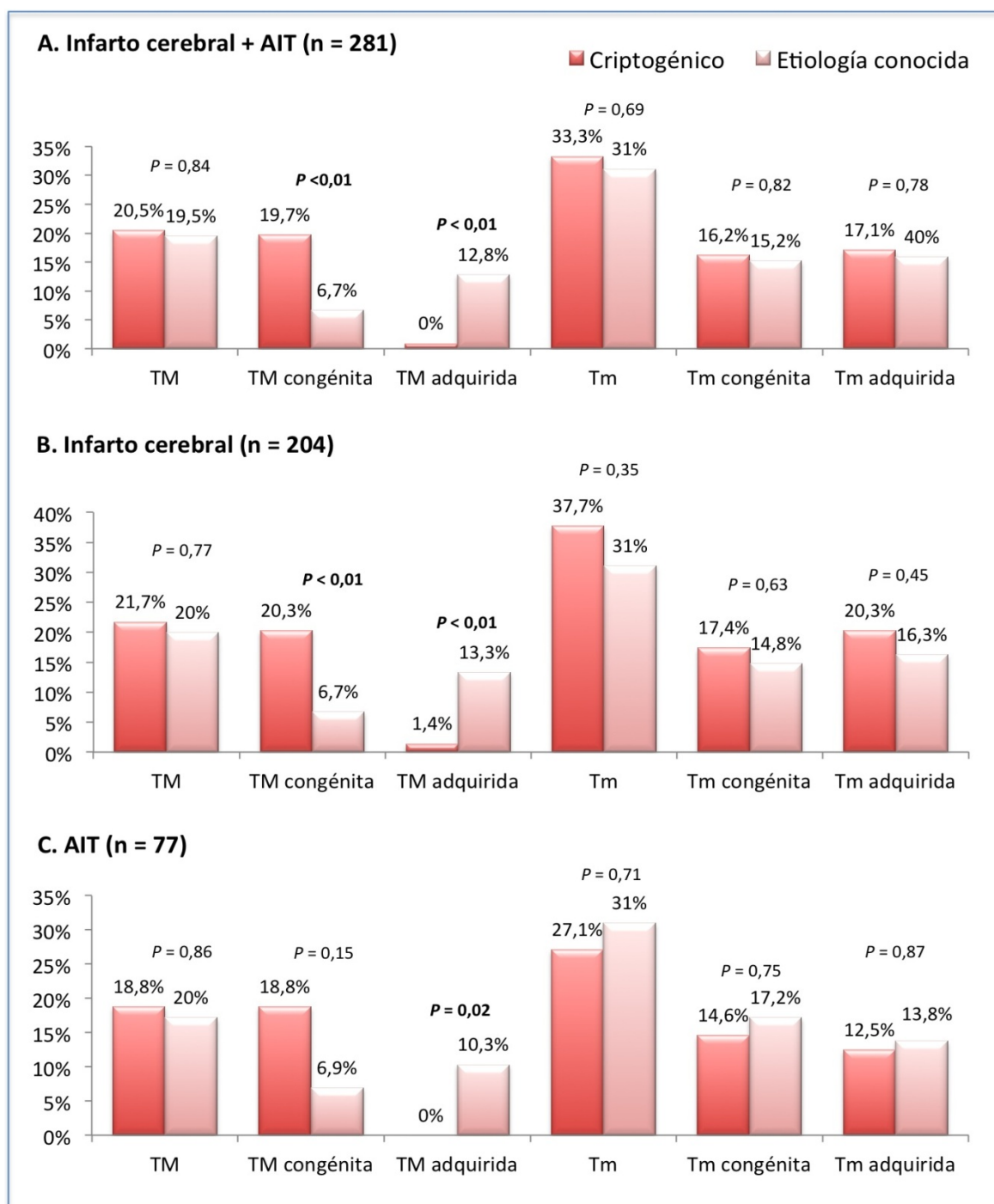
#### 3.1. Trombofilia e ictus isquémico criptogénico

Como se ha comentado anteriormente, en 117 pacientes no se identificó una etiología del ictus, por lo que se clasificaron como ictus criptogénicos. La frecuencia de cualquier trombofilia fue similar en los pacientes con ictus criptogénico que en aquellos de etiología conocida, tanto en toda la muestra (49,6% vs. 50%,  $P = 0,94$ ) como en los infartos cerebrales (53,6% vs. 49,6%,  $P = 0,58$ ) y los AIT (43,8% vs. 51,7%,  $P = 0,49$ ). Sin embargo, al analizar los diferentes grupos de trombofilias (Figura 22), se observó que los pacientes con ictus criptogénico presentaron trombofilias mayores congénitas con una frecuencia tres veces mayor respecto a los ictus de etiología identificada (19,7% vs. 6,7%,  $P < 0,01$ ) (Figura 22, A). Esto alcanzó también la significación estadística en los infartos cerebrales 20,3% vs. 6,7%,  $P < 0,01$  (Figura 22, B) pero no en los AIT (Figura 22, C). Las trombofilias mayores adquiridas fueron menos frecuentes en los ictus criptogénicos, ya que la mayoría de estas trombofilias (como el SAF, síndromes mieloproliferativos etc...) se consideran por definición una etiología de ictus isquémico. No se encontraron diferencias en los demás subtipos de trombofilia.

En el análisis de cada trastorno protrombótico por separado (Tabla 23) observamos que, en el grupo de trombofilias mayores congénitas, la frecuencia de mutación G20210A-PT y el déficit de proteína C o S fueron significativamente mayores entre los pacientes con ictus isquémico criptogénico (8,5 % vs. 1,8%,  $P = 0,02$  para la mutación G20210A-PT y 7,7% vs. 1,8%,  $P = 0,03$  para el déficit de proteína C o S). Las trombofilias que se consideran etiología de ictus isquémico, como el SAF, los síndromes mieloproliferativos o el cáncer sólo estuvieron presentes en el caso de etiología conocida.

En la tabla 24 se muestra la distribución de las diferentes trombofilias según infarto cerebral y AIT.

**Figura 22.** Distribución de cualquier estado protrombótico y trombofilias congénitas según la etiología del ictus isquémico.



AIT: ataque isquémico transitorio; TM: trombofilias mayores; Tm: trombofilias menores.

**Tabla 23.** Distribución de las trombofilias según la etiología del ictus isquémico

Infarto cerebral + AIT (n = 281)	Etiología conocida n = 164	Criptogénico n = 117	P
<b>Cualquier trombofilia, n (%)</b>	82 (50)	58 (49,6)	0,99
<b>Más de una trombofilia, n (%)</b>	7 (4,3)	8 (6,9)	0,35
<b>A. Mayores n (%)*</b>	32 (19,5)	24 (20,5)	0,84
<b>Congénitas, n (%)**</b>	11 (6,7)	23 (19,7)	<b>&lt;0,01</b>
PT G20120A, n (%)	3 (1,8)	10 (8,5)	<b>0,02</b>
Factor V Leiden, n (%)	5 (3)	6 (5,1)	0,38
Déficit PC o PS, n (%)	3 (1,8)	9 (7,7)	<b>0,03</b>
<b>Adquiridas n (%)***</b>	21 (12,8)	1 (0,9)	<b>&lt;0,01</b>
SAF, n (%)	11 (6,7)	0 (0)	<b>&lt;0,01</b>
ACL, n (%)	2 (1,2)	0 (0)	0,51
RPCA, n (%)	0 (0)	1 (0,9)	0,42
Policitemia Vera, n(%)	1 (0,6)	0 (0)	0,99
Trombocitosis, n (%)	7 (4,3)	0 (0)	<b>0,04</b>
<b>B. Menores n (%)†</b>	51 (31,1)	39 (33,3)	0,69
<b>Congénitas: C677T MTHFR, n (%)</b>	24 (14,6)	20 (17,1)	0,58
Heterocigoto, n (%)	15 (9,1)	15 (12,8)	0,33
Homocigoto, n (%)	10 (6,1)	4 (3,4)	0,41
<b>Adquiridas n (%)‡</b>	27 (16,5)	19 (16,2)	0,96
Cáncer, n (%)	7 (4,3)	0 (0)	<b>0,04</b>
Hiperhomocisteinemia, n (%)	19 (11,6)	20 (17,1)	0,19

\*Una o más trombofilias mayores. † Una o más trombofilias menor. \*\*Una o más trombofilias congénitas.‡ Una o más trombofilias menor adquirida. \*\*\* Una o más trombofilias mayor adquirida. PC, PS: proteínas C,S, SAF: síndrome antifosfolipido, ACL: anticoagulante lúpico, RPCA: resistencia a la proteína C activada, MTHFR: metiltetrahidrofolato reductasa. AIT: ataque isquémico transitorio.

**Tabla 24.** Distribución de las trombofilias en infartos cerebrales y AIT según la etiología del ictus

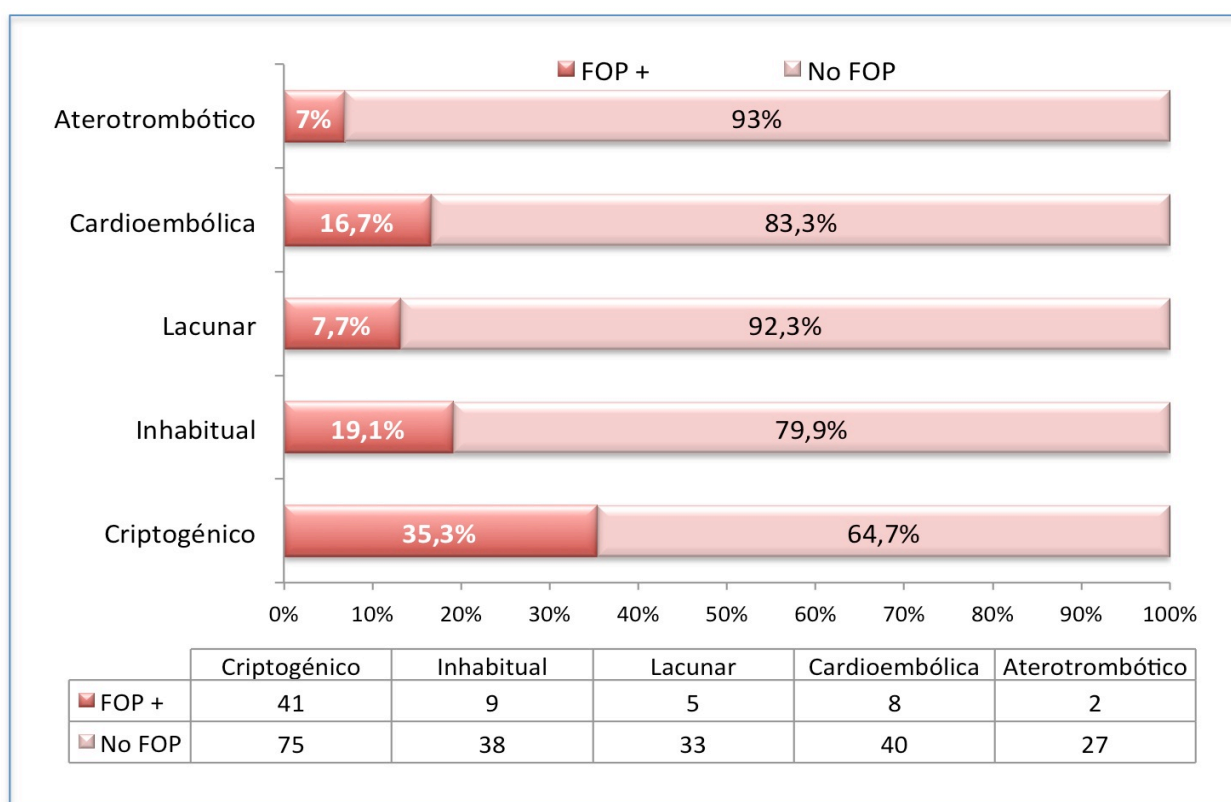
Infarto cerebral (n = 204)	Etiología conocida n = 135	Criptogénico n = 69	P
<b>Cualquier trombofilia, n (%)</b>	67 (49,6)	37 (53,6)	0,59
<b>Más de una trombofilia, n (%)</b>	6 (4,4)	7 (10,1)	0,12
<b>A. Mayores n (%)*</b>	27 (20)	15 (21,7)	0,77
<b>Congénitas, n (%)**</b>	9 (6,7)	14 (20,3)	<0,01
PT G2120A, n (%)	2 (1,5)	7 (10,1)	<0,01
Factor V Leiden, n (%)	4 (3)	4 (5,8)	0,45
Déficit PC o PS, n (%)	3 (2,2)	5 (7,2)	0,13
<b>Adquiridas n (%)***</b>	18 (13,3)	1 (1,4)	<0,01
SAF, n (%)	9 (6,7)	0 (0)	0,03
ACL, n (%)	2 (1,5)	0 (0)	0,55
RPCA, n (%)	0 (0)	1 (1,4)	0,34
Policitemia Vera, n(%)	1 (0,7)	0 (0)	0,99
Trombocitosis, n (%)	6 (4,4)	0 (0)	0,10
<b>B. Menores n (%)†</b>	42 (31,1)	26 (37,7)	0,35
<b>Congénitas: C677T MTHFR, n (%)</b>	20 (14,8)	12 (17,4)	0,69
Heterocigoto, n (%)	12 (8,9)	9 (13)	0,77
Homocigoto, n (%)	8 (5,9)	3 (4,3)	0,75
<b>Adquiridas n (%)‡</b>	22 (16,3)	14 (20,3)	0,48
Cáncer, n (%)	6 (4,4)	0 (0)	0,10
Hiperhomocisteinemia, n (%)	16 (11,9)	10 (20,3)	0,11
AIT (n = 77)	Etiología conocida n = 29	Criptogénico n = 48	P
<b>Cualquier trombofilia, n (%)</b>	15 (51,7)	21 (43,8)	0,50
<b>Más de una trombofilia, n (%)</b>	1 (3,4)	1 (2,1)	0,99
<b>A. Mayores n (%)*</b>	5 (17,2)	9 (18,8)	0,87
<b>Congénitas, n (%)**</b>	2 (6,9)	9 (18,8)	0,20
PT G2120A, n (%)	1 (3,4)	3 (6,3)	0,99
Factor V Leiden, n (%)	1 (3,4)	2 (4,2)	0,88
Déficit PC o PS, n (%)	0 (0)	4 (8,3)	0,30
<b>Adquiridas n (%)***</b>	3 (10,3)	0 (0)	0,05
SAF, n (%)	2 (6,9)	0 (0)	0,14
ACL, n (%)	-	-	-
RPCA, n (%)	-	-	-
Policitemia Vera, n(%)	-	-	-
Trombocitosis, n (%)	1 (3,4)	0 (0)	0,38
<b>B. Menores n (%)†</b>	9 (31)	13 (27,1)	0,71
<b>Congénitas: C677T MTHFR, n (%)</b>	5 (7,2)	7 (14,6)	0,76
Heterocigoto, n (%)	3 (10,3)	6 (12,5)	0,99
Homocigoto, n (%)	2 (6,9)	1 (2,1)	0,55
<b>Adquiridas n (%)‡</b>	4 (13,8)	6 (12,5)	0,99
Cáncer, n (%)	1 (3,4)	0 (0)	0,38
Hiperhomocisteinemia, n (%)	3 (10,3)	6 (12,5)	0,99

\*Una o más trombofilias mayores. † Una o más trombofilias menor. \*\*Una o más trombofilias congénitas.‡ Una o más trombofilias menor adquirida. \*\*\* Una o más trombofilias mayor adquirida. PC, PS: proteínas C,S, SAF: síndrome antifosfolípido, ACL: anticoagulante lúpico, RPCA: resistencia a la proteína C activada, MTHFR: metiltetrahidrofolato reductasa. AIT: ataque isquémico transitorio.

## 3.2. Foramen oval permeable e ictus isquémico criptogénico.

El diagnóstico de FOP fue más frecuente en el ictus isquémico criptogénico que en el de etiología conocida (63,1% vs. 36,9%;  $P<0,01$ ) (Figura 23). Además, el FOP fue significativamente menos frecuente entre los ictus de origen aterotrombótico respecto a otras etiologías ( 7% vs. 25,3%,  $P=0,03$ ).

**Figura 23.** Proporción de pacientes con FOP en los distintos subtipos etiológicos de ictus isquémico.



El diagrama de barras muestra el porcentaje de pacientes con FOP+ en cada subtipo etiológico de ictus isquémico, mientras que los valores absolutos se detallan en la tabla inferior.

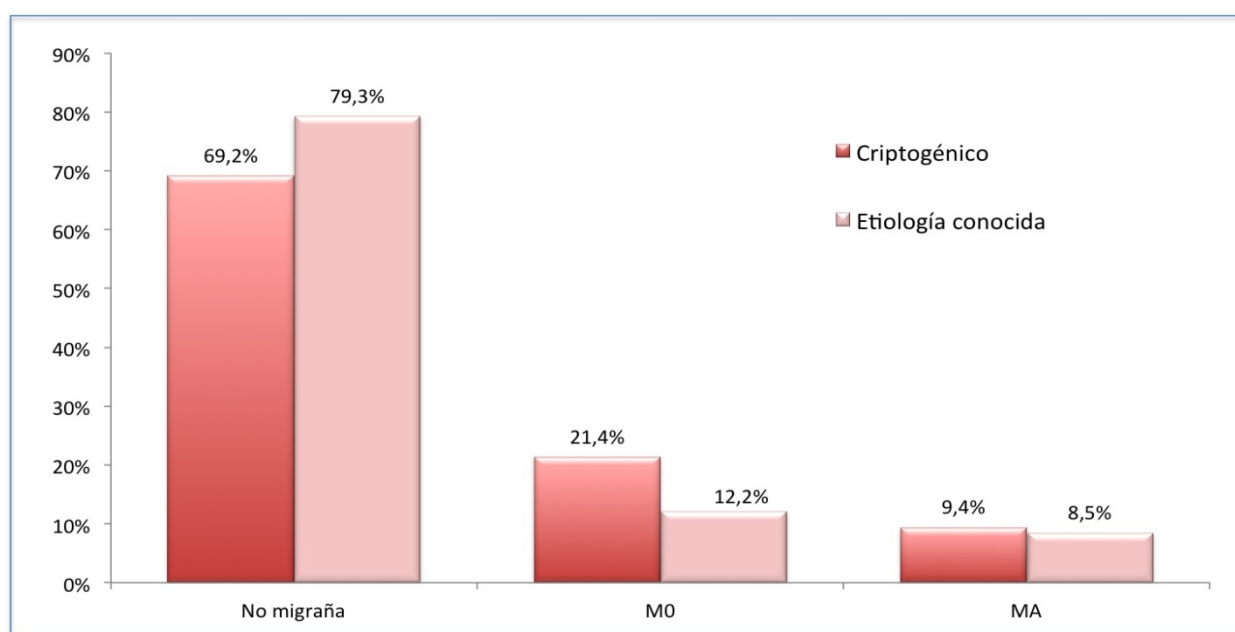
Si sólo consideramos a los pacientes con un FOP de tamaño mediano-grande, según los criterios previamente establecidos, también fue más frecuente su diagnóstico en los pacientes con ictus criptogénico respecto a los de etiología conocida (72,7% vs. 27,3%,  $P<0,01$ ) y no se presentó en pacientes clasificados como ictus aterotrombótico ( $P<0,01$ ) o lacunar ( $P<0,01$ ). La asociación FOP+ASA no presentó diferencias significativas en su distribución según subtipo etiológico de la isquemia cerebral.

## 3.3. Migraña e ictus isquémico criptogénico

El antecedente de migraña presentó una tendencia no significativa a ser más frecuente entre los pacientes con ictus criptogénico (30,8 vs. 20,7 %,  $P = 0,06$ ).

No hubo diferencias significativas en la distribución de los subtipos de migraña con o sin aura según la etiología del ictus conocida o criptogénica (Figura 24).

**Figura 24.** Migraña según etiología del ictus isquémico

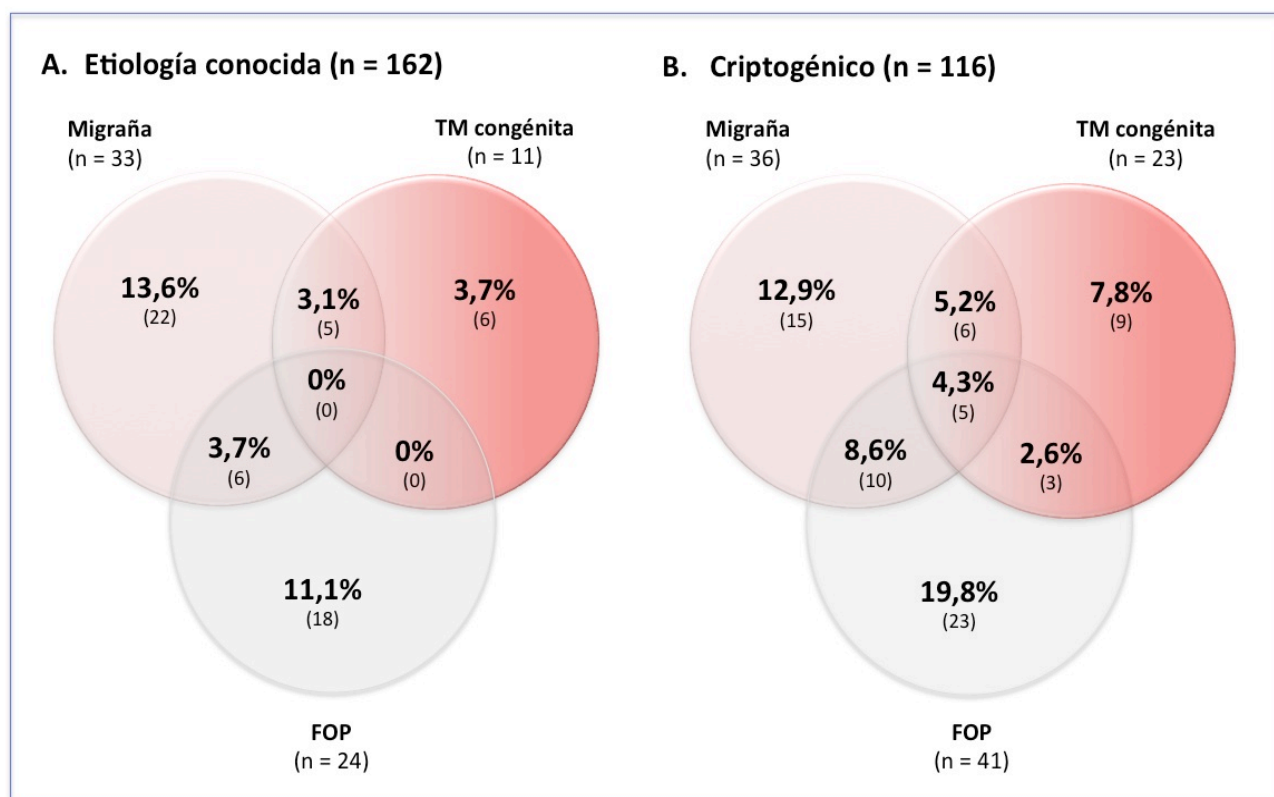


M0: migraña sin aura; MA: migraña con aura.  $P = 0,10$  para las comparaciones entre grupos.

## 3.4. Trombofilia, foramen oval permeable y migraña en los pacientes con ictus isquémico criptogénico.

Como se ha descrito previamente, el subgrupo de trombofilias mayores congénitas fue significativamente más frecuente en el ictus criptogénico. Además, el FOP fue más prevalente en este grupo de ictus de origen desconocido. Por otra parte, ambos factores se asociaron a la migraña, tal y como se ha descrito previamente. Por ello nos propusimos analizar cómo se distribuyeron estos factores en combinación según la etiología del ictus isquémico.

**Figura 25.** Diagramas de Venn de la distribución de trombofilia mayor congénita, FOP y migraña según la etiología del ictus isquémico (infarto cerebral y AIT).



Se muestran la distribución de la migraña, TM congénita y FOP, así como el solapamiento entre ellos, en los ictus de etiología conocida (diagrama A) y criptogénicos (diagrama B). Entre paréntesis se muestran los números absolutos.  $P < 0,01$  para la comparación entre los dos diagramas.

FOP: foramen oval permeable; TM: trombofilia mayor.

La combinación de trombofilia mayor congénita + FOP + migraña se presentó únicamente en pacientes con ictus criptogénico (4,3% vs. 0%,  $P = 0,01$ ). Además también presentaron una tendencia a mayor frecuencia de la combinación trombofilia mayor congénita + FOP (2,6% vs. 0%;  $P = 0,07$ ) y migraña + FOP (8,6% vs. 3,7%,  $P = 0,08$ ). El grupo de FOP aislado también fue más frecuente en los ictus criptogénicos (19,8% vs. 11,1%;  $P = 0,04$ ). El resto de combinaciones no presentaron diferencias estadísticamente significativas.

Por otra parte el porcentaje de pacientes que no presentaba ninguna de las tres entidades (trombofilia mayor congénita, FOP, migraña) fue menor en los ictus criptogénicos (38,8% vs. 64,8%,  $P < 0,01$ ).

### 3.5. Análisis multivariante de los factores asociados al diagnóstico de ictus criptogénico.

Se realizó un análisis de regresión logística de las variables asociadas al diagnóstico de ictus criptogénico (Tabla 25). Se incluyeron la edad, el sexo, presencia de migraña con o sin aura, trombofilias mayores congénitas, trombofilias mayores adquiridas, FOP y aquéllos valores que se relacionaron con el diagnóstico de ictus criptogénico con una *P* menor de 0,2. Además se introdujo la variable interacción migraña + FOP y Migraña + TMcongénita. No se pudieron incluir las variables de interacción Migraña+FOP+TMcongénita ni FOP+TMcongénita porque todos los pacientes que las presentaban pertenecían al grupo de ictus criptogénico.

En toda la muestra (infartos cerebral y AIT) la presencia de TM congénitas (OR 3,223; IC 95%: 1,387-7,491) y FOP (OR 3,114; IC 95%: 1,610-6,023) se asociaron de manera independiente con el diagnóstico de ictus criptogénico. Sin embargo, la mayor edad, DL y las TM adquiridas se asociaron al diagnóstico de ictus isquémico de etiología conocida (Tabla 25).

En el subgrupo de infarto cerebral de nuevo las TM congénitas (OR 3,787; IC 1,380-10,392) y el FOP (OR 3,120; IC 95% 1,413-6,891) se relacionaron de manera independiente con el diagnóstico de ictus criptogénico. La DL, TM adquirida y mayor NIHSS al ingreso se asocian con etiología conocida.

En el grupo de AIT, la DL presentó una importante tendencia a asociarse con la etiología conocida, aunque ningún factor se relacionó de manera independiente

Ni la migraña ni las variables de interacción migraña+FOP ni migraña+TMcongénitas mostraron una relación independiente con el diagnóstico de ictus criptogénico.



**Tabla 25.** Analisis uni- y multivariante de los factores asociados al ictus criptogénico

Variables	Análisis univariante		Análisis multivariante	
	OR cruda (95% IC)	P	OR ajustada (95% IC)	P
<b>Infartos cerebrales + AIT (n = 278)</b>				
Edad	0,948 (0,920-0,977)	<b>&lt;0,01</b>	0,966 (0,934-1,000)	0,05
Sexo femenino	2,034 (1,245-3,323)	<b>&lt;0,01</b>	-	-
HTA	0,539 (0,311-0,932)	<b>0,03</b>	-	-
DL	0,244 (0,120-0,493)	<b>&lt;0,01</b>	0,308 (0,145-0,656)	<b>&lt;0,01</b>
Cardiopatía isquémica	0,120 (0,015-0,942)	<b>0,04</b>	-	-
Abuso de alcohol	0,607 (0,312-1,180)	0,14	-	-
TM congénitas	3,403 (1,587-7,299)	<b>&lt;0,01</b>	3,223 (1,387-7,491)	<b>&lt;0,01</b>
TM adquiridas	0,059 (0,008-0,443)	<b>&lt;0,01</b>	0,046 (0,006-0,366)	<b>&lt;0,01</b>
FOP	3,143 (1,765-5,597)	<b>&lt;0,01</b>	3,114 (1,610-6,023)	<b>&lt;0,01</b>
Migraña (M0/MA)	1,759 (1,016-3,045)	<b>0,04</b>	-	-
MigrañaxFOP	3,143 (1,765-5,597)	<b>&lt;0,01</b>	-	-
MigrañaxTMcongénita	3,290 (1,111-9,741)	<b>0,024</b>	-	-
<b>Infartos cerebrales (n = 202)</b>				
Edad	0,945 (0,911-0,980)	<b>&lt;0,01</b>	-	-
Sexo femenino	1,915 (1,054-3,480)	<b>0,03</b>	-	-
HTA	0,547 (0,283-1,060)	0,07	-	-
DL	0,226 (0,091-0,565)	<b>&lt;0,01</b>	0,216 (0,081-0,577)	<b>&lt;0,01</b>
Cardiopatía isquémica	0,166 (0,021-1,312)	0,09	-	-
DM	0,182 (0,041-0,807)	<b>0,03</b>	-	-
Consumo de drogas	2,427 (0,783-7,527)	0,13	-	-
NIHSS al ingreso	0,945 (0,890-1,003)	0,06	0,937 (0,880-0,998)	<b>0,04</b>
TM congénita	3 564 (1,456-8,724)	<b>&lt;0,01</b>	3,787 (1,380-10,392)	<b>&lt;0,01</b>
TM adquirida	0,096 (0,012-0,732)	<b>0,02</b>	0,103 (0,013-0,831)	<b>0,03</b>
Más de una trombofilia	2,427 (0,783-7,527)	0,13	-	-
FOP	3,194 (1,578-6,467)	<b>&lt;0,01</b>	3,120 (1,413-6,891)	<b>&lt;0,01</b>
Migraña (M0/MA)	1,200 (0,585-2,462)	0,62	-	-
MigrañaxFOP	3,071 (0,837-11,276)	0,09	-	-
MigrañaxTMcongénitas	4,127 (0,999-17,043)	0,06	-	-
<b>AIT (n = 76)</b>				
Edad	0,967 (0,914-1,023)	0,24	-	-
Sexo femenino	2,222 (0,845-5,856)	0,11	-	-
DL	0,258 (0,077-0,871)	<b>0,03</b>	0,300 (0,086-1,043)	0,05
TM congénita	3,115 (0,623-15,567)	0,17	3,145 (0,595-16,616)	0,17
FOP	2,379 (0,813-6,963)	0,114	2,346 (0,768-7,172)	0,13
Migraña (M0/MA)	2,120 (0,782-5,745)	0,13	-	-
MigrañaxFOP	3,197 (0,639-15,990)	0,14	-	-
MigrañaxTMcongénitas	1,607 (0,291-8,882)	0,70	-	-

Análisis multivariantes por pasos hacia atrás de los factores asociados con el diagnóstico de ictus criptogénico ajustados por edad, sexo femenino, FOP, migraña, trombofilias mayores congénitas, trombofilias mayores adquiridas, MigrañaxFOP, MigrañaxTM congénitas y aquellos valores que se relaciona con el diagnóstico de ictus criptogénico con  $P < 0,2$  en el análisis univariante. Predicción global del modelo para toda la muestra: 69,8% . Predicción global del modelo para los infartos cerebrales: 73,8%. Predicción global del modelo para los AIT: 65,8%.

HTA: hipertensión arterial; DL: dislipemia; TM: trombofilia mayor; M0: migraña sin aura; MA: migraña con aura; NIHSS: *National Institutes of Health Stroke Scale*.



## Discusión

TROMBOFILIA, MIGRAÑA Y FORAMEN OVAL PERMEABLE  
EN PACIENTE JOVEN CON ICTUS ISQUÉMICO



### DISCUSIÓN

La etiología del ictus isquémico en el paciente joven es, en numerosas ocasiones, un reto diagnóstico para el neurólogo. En este trabajo hemos presentado nuestros resultados tras seis años de aplicación de un protocolo específico de estudio diagnóstico del paciente con edad menor o igual a 55 años con un primer episodio de isquemia cerebral. Además de otros estudios rutinarios, incluimos un completo estudio hematológico para la detección de trombofilias congénitas y adquiridas, despistaje de la persistencia de foramen oval permeable y anamnesis dirigida para diagnóstico del antecedente de migraña.

Evalúamos pacientes con un primer episodio de isquemia cerebral, ya sea un infarto cerebral o un AIT. Se incluyeron también los pacientes con AIT, ya que los mecanismos causales son superponibles a los del infarto cerebral. La falta de homogeneidad a este respecto puede suponer un sesgo en nuestro análisis, por lo que se presentan los resultados de forma separada para cada tipo de isquemia (transitoria o infarto cerebral), además de conjuntamente.

Un pequeño porcentaje de pacientes fue excluido del análisis final, como se detalla en la figura 12. De ellos, en 11 pacientes no se aplica el protocolo diagnóstico de este estudio, observándose en el análisis de características demográficas y clínicas que se trataba de pacientes significativamente más mayores, con una causa conocida del ictus, y mayor frecuencia de FRV como DM o FA.

La enfermedad cerebrovascular en el paciente con edad menor o igual a 55 años no es una entidad tan infrecuente como describen artículos previos<sup>18</sup>, constituyendo el 16,8% de los pacientes con ictus isquémico que fueron atendidos en el Hospital Universitario la Paz en el periodo de estudio, siendo casi la mitad de ellos menores de 45 años. Al igual que en otros estudios previos<sup>12,13</sup>, obtuvimos una distribución por edad y sexo de los pacientes en la que el sexo femenino predomina entre los pacientes más jóvenes y el sexo masculino en general. Es muy llamativo como se produce un cambio de tendencia del predominio de las mujeres por debajo de los treinta años, igualándose la frecuencia a la de hombres en el grupo entre 31-35 años

y cómo la prevalencia entre los hombres a mayor edad casi duplica a la de las mujeres. Estos cambios en la distribución de sexo según la edad pueden explicarse por factores hormonales, como ya había sido descrito en cohortes previamente publicadas<sup>13,14,168</sup>.

Respecto a las características de la muestra, los FRV clásicos más frecuentes incluyen el tabaquismo en aproximadamente uno de cada dos pacientes, la HTA en uno de cada tres y la DL en uno de cada cuatro. En un estudio recientemente publicado<sup>167</sup> sobre una amplia cohorte de pacientes jóvenes con ictus, la distribución de FRV modificables incluía una similar distribución del hábito tabáquico. Sin embargo, entre nuestros pacientes observamos llamativamente menor presencia de otros FRV como la HTA o DL.

En el 42,7% de los pacientes no pudimos definir el mecanismo causal de la isquemia en base a los criterios actuales<sup>157</sup> a pesar de un estudio detallado, lo que supuso un 62,3% de los pacientes con AIT y el 35,3 % de los infarto cerebrales. Estos porcentajes fueron aún mayores al considerar los pacientes más jóvenes (edad menor de 45 años). Todos estos resultados son superponibles a los observados en estudios previos con ictus clasificados de acuerdo a los criterios TOAST<sup>9,19-22,168,169</sup>; si bien al utilizar la escala ASCO<sup>170</sup> en la cual se otorga valor como mecanismo causal posible a otros factores menos habituales además de las etiologías clásicas, como el FOP, el porcentaje es inferior en un estudio en pacientes jóvenes con ictus<sup>18</sup>. De hecho, recientemente se ha publicado una comparación entre los criterios de diagnóstico etiológico del GEECVSEN y la escala ASCO en 496 pacientes, en la cual el porcentaje de ictus criptogénico era significativamente mayor en la clasificación GEECVSEN (46.6 vs. 29.2%;  $P < .001$ ) para pacientes de cualquier edad<sup>171</sup>.

Al comparar la distribución de las diferentes etiologías de infarto cerebral según grupos de edad, llama la atención que el ictus criptogénico es el predominante por debajo de los 30 años de edad, mientras que la etiología inhabitual predomina entre los 30 y 40 años. Otras como la aterotrombótica o lacunar, más ligadas a la presencia de factores de riesgo vascular clásicos, aparecen a edades más avanzadas, siendo la aterosclerótica exclusiva de los pacientes por encima de 40 años en nuestra muestra. De manera similar, en otras cohortes la etiología relacionada con arteriopatía macro o

microvascular es anecdótica en edades por debajo de 35 años<sup>169</sup>. Estas diferencias y el mayor porcentaje de pacientes sin diagnóstico etiológico en los más jóvenes apoyan la existencia de mecanismos etiopatogénicos menos conocidos e independientes de los factores de riesgo vascular clásicos en el desarrollo de la isquemia por trombosis arterial en los pacientes a edades más tempranas.

Parte de los estudios realizados en pacientes jóvenes con ictus incluían al inicio sólo los pacientes menores de 40-50 años<sup>9,12</sup>, sin embargo, como se observa en nuestros resultados, por encima de esa edad, y hasta los 55 años, sigue existiendo un alto porcentaje de pacientes cuya etiología no es completamente explicada por los mecanismos clásicos que conducen a la trombosis de arterias cerebrales. De hecho, los pacientes con ictus criptogénico presentaron una significativa menor frecuencia de factores de riesgo vascular clásicos entre sus antecedentes (HTA, cardiopatía isquémica, DL, DM, FA), como ya se había apuntado en bibliografía previa<sup>15</sup>.

Aunque recomendado, la utilidad del estudio hematológico en busca de alteraciones procoagulantes ha sido debatida como test diagnóstico rutinario en infartos cerebrales en adultos sin antecedentes personales o familiares de estados de hipercoagulabilidad o trombosis venosa<sup>14,70,172-177</sup>. Esto se debe a las críticas de algunos autores por su elevado coste y bajo valor predictivo positivo<sup>40</sup>. Su importancia en el caso del estudio etiológico del infarto cerebral en niños parece más evidente, y forma parte de los estudios de laboratorio rutinarios en esta población<sup>1,173,175</sup>.

La presencia de trombofilias en menores de 55 años con ictus isquémico en nuestra muestra fue un hallazgo frecuente, que afectó a uno de cada dos pacientes. Por ello, nos parece útil y de alta rentabilidad diagnóstica el estudio de trombofilias en este grupo de pacientes en nuestro medio. Estos resultados podrían ser debidos al amplio número de trombofilias incluidas en el análisis, ya que en otros estudios se limitan a alguna de ellas, con lo que el posible efecto aditivo o la importancia relativa de unas u otras en la patogenia de la isquemia cerebral no habían sido evaluados en conjunto. En algunos casos, como el de la mutación G20210A-PT, la escasa evidencia disponible podría deberse a su descubrimiento relativamente reciente.

Al analizar una a una las diferentes trombofilias estudiadas, la hiperhomocisteinemia, con o sin mutación de la MTHFR asociada, es la alteración más frecuentemente diagnosticada, llegando a estar presente en uno de cada tres pacientes de forma individual o asociada a otras alteraciones protrombóticas. Sin embargo, la importancia de este hallazgo es limitada debido a la gran controversia que existe respecto a la asociación entre hiperhomocisteinemia y la trombosis arterial<sup>49,55</sup>. De hecho, el porcentaje encontrado entre nuestros pacientes con ictus es similar o incluso un poco menor a la descrita para la población general<sup>49</sup>.

Le sigue en frecuencia la mutación G20210A-PT, con una presencia similar en nuestros pacientes jóvenes con isquemia cerebral que en estudios en población general<sup>33</sup>, aunque algo menor de la observada en estudios previos en pacientes con isquemia cerebral<sup>42,43</sup>. Hay que tener en consideración las diferencias geográficas en la prevalencia de las trombofilias, y valorar la importancia de disponer de datos estratificados por regiones. Como caso más representativo, y como explicamos en la introducción, la prevalencia de la mutación G20210A-PT en los países mediterráneos duplica a los datos publicados en países anglosajones<sup>33</sup>.

El porcentaje de pacientes con la mutación del factor V Leiden es también ligeramente superior a los datos de población general<sup>32,174</sup>, siendo inferior el reportado en otros estudios sobre pacientes con infarto cerebral<sup>37,38,178,179</sup>. El déficit de proteínas C o S fue significativamente más frecuente entre los pacientes jóvenes con ictus, al igual que en otras cohortes pediátricas de pacientes con infarto cerebral<sup>71</sup>, respecto a la prevalencia esperada en la población general<sup>39</sup>. Curiosamente, no encontramos déficit de antitrombina III en ninguno de los pacientes estudiados, siendo su prevalencia en la población general de 1/1000 personas.

La mayoría de estudios que analizan la asociación entre migraña y trombofilias incluyen a pacientes con antecedente de migraña, pero no han llevado a cabo un cuestionario específico para confirmar este diagnóstico<sup>4,135,139,140,180,181</sup>. Es importante tener este factor en cuenta ya que en nuestra serie el 72,8% de los pacientes que cumplen criterios de migraña no habían sido previamente diagnosticados por otro médico. Resultados similares se presentaron en el estudio CAMERA, donde el 54% de los pacientes con migraña no habían sido previamente diagnosticados<sup>182</sup>. En relación



con esto, el riesgo de infradiagnóstico de migraña puede ser una limitación importante de muchos estudios que tratan de establecer la relación entre migraña y otras enfermedades o alteraciones. Así mismo, la ausencia de un diagnóstico de migraña conlleva un tratamiento no específico de la entidad, la ausencia de un seguimiento apropiado y, como consecuencia de ello, un posible peor control sintomático.

Los pacientes con migraña en nuestra muestra son predominantemente mujeres jóvenes, lo que se corresponde con las características de la población en la que esta entidad es más prevalente. Es más frecuente en ellos la etiología inhabitual del infarto cerebral, y dentro de las entidades incluidas en ella la disección arterial, que se presentó dos veces más frecuente que en los pacientes sin migraña. De manera similar otras publicaciones y metanálisis proponen una relación etiopatogénica entre la migraña y la disección arterial<sup>183-185</sup>. Sin embargo, no se relacionó con la presencia conjunta de migraña y trombofilia con la disección arterial en nuestro caso, aunque por separado tanto la migraña como el diagnóstico de FVL fue el doble de frecuente en pacientes con disección arterial. Todo esto apoya la controversia en este tema, ya que mientras unos estudios sugieren una asociación entre trombofilias como el FVL y la disección arterial, como en nuestro caso, en otros los resultados no avalan esa asociación<sup>186</sup>.

Aunque en 69 pacientes se detecta un cortocircuito derecha-izda en el estudio por DTC-s, sólo 65 se consideraron positivos para la presencia de FOP en base a los resultados ecocardiográficos, pudiendo estar las diferencias en relación con la mayor sensibilidad del DTC-s<sup>100</sup>. El porcentaje de pacientes con FOP en nuestra muestra (23,4%) fue similar al previsto para la población general (25,6%)<sup>111</sup>, a pesar de que en otros trabajos se mostraba una mayor prevalencia de FOP entre los pacientes con ictus<sup>104</sup> que duplica la frecuencia observada por nosotros entre los pacientes con infarto cerebral.

Se ha propuesto una clasificación por tamaños del FOP según parámetros de DTC-s<sup>165</sup>. Aunque no se ha logrado demostrar si el FOP de tamaño mediano o grande tiene más peso en el desarrollo de una embolia paradójica, algunos autores lo sugieren<sup>167</sup>. Tampoco se ha podido demostrar que el mayor tamaño del FOP se relacione con un aumento de recurrencias<sup>105,187</sup>, aunque algún metanálisis para el tratamiento

mediante cierre percutáneo del FOP sugiere que los pacientes con cortocircuito de mayor tamaño sí se beneficiarían de ese tratamiento<sup>115</sup>. Por ello, y de acuerdo a la evidencia existente en relación con el FOP, no consideramos necesario incluir como subgrupo los resultados finales para el subgrupo de FOP mediano-grande (74,6% del total de pacientes con FOP para los que disponíamos de este dato) en este estudio.

Los pacientes con FOP presentaron menor frecuencia de otros factores de riesgo vascular clásico, entre los que se incluyen HTA, DM, DL, cardiopatía isquémica o FA, siendo significativamente menor la proporción de pacientes con antecedente de HTA o DL en este subgrupo. Estos resultados son superponibles a los hallados en otros estudios<sup>188</sup> donde se encontró además una relación inversa entre la presencia de otros factores de riesgo vascular y el diagnóstico de FOP (OR 0,17; IC 95% 0,29-0,05), apoyando el papel como mecanismo independiente de la trombosis cerebral por embolia paradójica. Recientemente se ha propuesto el índice RoPE<sup>189</sup> (*Risk of paradoxical embolism*) para identificar qué factores indicarían mayor posibilidad de que un FOP estuviera relacionado etiopatogénicamente con el ictus criptogénico. La menor edad, la presencia de infartos corticales y la ausencia de otros FRV clásicos aumentarían la probabilidad de embolismo paradójico como causa del ictus. En nuestro caso el FOP también es menos frecuente en presencia de factores de riesgo clásicos para el desarrollo de enfermedad cerebrovascular como la edad (OR 0,936; IC 95% 0,905-0,967), HTA (OR 0,425; IC 95% 0,209-0,861) y DL (OR 0,374; IC 95% 0,161-0,869).

Existen estudios previos sobre la asociación de algunas trombofilias como la mutación G20210A-PT y el FVL con la presencia de FOP en pacientes jóvenes con isquemia cerebral, con resultados contradictorios<sup>118,190,191</sup>. Así, algunos autores no consideran en base a sus estudios que las trombofilias se asocien a la presencia de FOP como factor adicional de riesgo para desarrollar un ictus isquémico criptogénico, si bien en un estudio la mutación G20210A-PT no se incluía en el protocolo diagnóstico<sup>118</sup>. Un estudio reciente descarta una mayor prevalencia de FVL o G20210A-PT en pacientes con ictus criptogénicos y FOP. Ninguno de ellos encontró relación con la presencia de FOP e ictus en el análisis del déficit de PC o PS, o déficit de AT-III. En nuestro caso, tampoco pudimos demostrar una mayor presencia de trombofilias congénitas en pacientes con FOP, si bien estos pacientes presentaban significativamente menor

frecuencia de mutación C677T de la MTHFR, similar a otros grupos de estudio<sup>117</sup>. La hiperhomocisteinemia debida a la mutación C677T de la MTHFR es un factor relacionado con aterosclerosis precoz<sup>49,52</sup>. En un artículo previo, en el que analizaron la presencia de trombofilias (hiperhomocisteinemia, SAF) en pacientes remitidos a un centro para cierre percutáneo de FOP, se diagnosticó trombofilia en el 47% de ellos, 38% SAF.

Analizando por subgrupos según el tipo de defecto del septo interauricular, los paciente con FOP+ASA presentaban significativamente mayor proporción de trombofilias mayores adquiridas, que son las relacionadas con ictus de causa inusual. Un estudio caso-control reciente obtiene los mismos resultados en pacientes con ictus criptogénico y SAF frente a ictus sin esta alteración, encontrando en el primer grupo una significativa mayor proporción de FOP+ASA<sup>192</sup>.

Aunque se detectó FOP en un 50% más de pacientes con migraña respecto a pacientes sin este antecedente, este dato no es estadísticamente significativo para nuestra muestra; lo que va en contra de la evidencia existente<sup>193</sup>, en especial para el subgrupo MA. Sin embargo, el FOP de tamaño mediano grande sí es significativamente más frecuente en los pacientes con antecedente de migraña.

Sólo un 13,5% de nuestros pacientes presentaron a su llegada un ictus grave. Los subtipos etiológicos cardioembólico e inusual se relacionaron de forma independiente con un aumento de probabilidad 3,5 y 2,5 veces respectivamente de presentar mayor gravedad al ingreso. En general, al evaluar el pronóstico de los pacientes de la muestra, observamos un alto porcentaje de pacientes independientes al alta y a los 3 meses, como ya ha sido previamente observado<sup>194</sup>. El único factor relacionado de forma independiente con una peor evolución a los tres meses fue la gravedad inicial al ingreso. En otros estudios recientes, además de la gravedad inicial, la mayor edad, la presencia de disección arterial, el tamaño del infarto cerebral y niveles bajos de HDL-colesterol<sup>195</sup>.

El diagnóstico de cualquier trombofilia, FOP o el antecedente de migraña con o sin aura no se relacionaron con una mayor gravedad inicial o dependencia secuelar a los tres meses de los pacientes con infarto cerebral. No hemos encontrado datos previos

que analicen el efecto de las trombofilias en el pronóstico funcional de los pacientes con ictus.

La respuesta al tratamiento fibrinolítico intravenoso evaluada por la situación funcional al alta fue también similar entre los grupos con o sin trombofilia, con una evolución favorable en la mayoría de los pacientes, similar a la observada en otros estudios de fibrinólisis en paciente joven<sup>10,194,196</sup>, pero no comparable ante la ausencia de datos previos en pacientes con o sin trombofilias asociadas. En un estudio reciente relacionan la mejor respuesta al tratamiento fibrinolítico en paciente joven con ictus moderado-grave y de origen cardioembólico<sup>196</sup>. No hemos realizado análisis a ese respecto en esta cohorte.

### **OBJETIVO 1. Trombofilia en pacientes con ictus isquémico menores de 55 años según el antecedente de migraña.**

Los pacientes jóvenes con ictus y migraña de nuestra muestra tienen significativamente mayor frecuencia de cualquier trombofilia y trombofilias mayores respecto a los pacientes sin migraña. En el subgrupo de MA, también se detectó mayor frecuencia de trombofilias al compararse con los pacientes sin migraña, pero ésta no fue estadísticamente significativa, quizá debida al tamaño muestral, que incluía tan sólo 25 pacientes.

La relación entre migraña y las diferentes trombofilias en paciente joven con ictus isquémico ha sido objeto de numerosas investigaciones con resultados contradictorios. En nuestra muestra los déficits de proteína C o S fueron significativamente más frecuentes entre los pacientes con migraña. Un estudio caso-control previamente publicado mostró una frecuencia aumentada de Resistencia a proteína C activada debido a mutación del factor V Leiden y de déficit de proteína S en MA y pacientes con ictus<sup>138</sup> y de mutación del gen G20210A-PT en pacientes con migraña aislada<sup>138</sup>. En nuestro caso, aunque la frecuencia de factor V Leiden fue alta (5,7%) entre los pacientes con migraña respecto a los pacientes con isquemia cerebral sin este antecedente, ésta diferencia no fue estadísticamente significativa. Estos resultados se

corresponden con otras investigaciones donde no se encuentran diferencias en la distribución de FVL y G20210A-PT en pacientes con migraña más ictus<sup>140,144</sup>.

Se ha descrito en otros estudios una asociación fuerte entre migraña, especialmente MA, y la mutación C677T de la MTHFR<sup>145,146,150,181</sup>. Sin embargo, en nuestro estudio, los niveles de homocisteína fueron similares entre los pacientes con y sin migraña, y la presencia de la mutación C677T MTHFR no mostró diferencias según el antecedente de migraña. Si bien la presencia de SAF es más frecuente en los migrañosos en nuestra muestra, las diferencias en su distribución en los pacientes según el antecedente de migraña no son significativas, lo que va en consonancia con la evidencia más reciente<sup>197</sup>.

El diagnóstico de cualquier estado protrombótico fue más frecuente en los pacientes con migraña aislada, pero la presencia de trombofilias mayores fue significativamente mayor entre aquellos pacientes con migraña y FOP. La presencia de migraña sin aura se presenta como factor de riesgo independiente con una OR de 3,430 (1,524-7,719), para el diagnóstico de cualquier estado protrombótico y de 3,007 (1,605-5,632) para el diagnóstico de trombofilias mayores. La OR aumenta a 8,560 (2,811-26,066)  $P < 0,01$  en el subgrupo de pacientes con infarto cerebral. No existen estudios previos que muestran esta asociación entre migraña y trombofilias o trombofilias mayores en pacientes jóvenes con ictus y la publicación de nuestros resultados parciales en 2011 (Anexo V) que se corroboran en el análisis final de la muestra, suponen la primera evidencia en este sentido. Es llamativo que la presencia de MA no supone un riesgo aumentado de presentar un estado procoagulante concomitante en pacientes con ictus, como ocurría en los pacientes con infarto cerebral en los resultados parciales; máxime cuando la MA por sí misma en múltiples análisis previos se ha considerado factor de riesgo independiente para el desarrollo de isquemia cerebral<sup>122-125</sup>. Estas diferencias podrían deberse al pequeño tamaño muestral de pacientes con MA, menor del 10% del total.

En el análisis multivariante de las variables asociadas al diagnóstico de cualquier trombofilia llama la atención, además, que el subgrupo de pacientes con infarto cerebral tenían significativamente mayor consumo enólico. Revisando bibliografía científica al respecto, el consumo de alcohol en la fisiopatología del ictus podría tener

relación con vasoespasmo arterial, pero también con una alteración en los mecanismos reguladores de la hemostasia, no bien estudiado, y supondría una especial susceptibilidad al desarrollo de ictus cardioembólicos<sup>198,199</sup>.

### **OBJETIVO 2. Trombofilia, migraña, FOP y su interacción, en pacientes con ictus criptogénico respecto a aquéllos con ictus de causa identificada.**

Aunque en nuestra muestra el conjunto de todas las trombofilias no mostró diferencias en su distribución en los subgrupos de ictus criptogénico o de causa conocida, el 49,6% de los pacientes de origen indeterminado asociaban un estado protrombótico. Llama la atención la alta frecuencia de alteraciones protrombóticas en este grupo de edad, tal y como discutimos en el artículo con los resultados parciales publicados en 2011 (Anexo IV).

No existen muchos datos previos sobre la presencia de trombofilias en pacientes con isquemia cerebral criptogénica; en uno de los estudios realizados se analizaban las mutaciones en el FV Leiden, G20210A-PT y otros polimorfismos genéticos en el ictus criptogénico vs. ictus de causa conocida<sup>190</sup>. Aunque la prevalencia de la mutación G20210A-PT era ligeramente superior entre los sujetos con ictus criptogénico (4.47% vs. 2.53%), este hallazgo no alcanzó significación estadística, probablemente debido al reducido tamaño muestral. Otra limitación de ese estudio es la inclusión de pacientes con anticuerpos anticardiolipina en el grupo de ictus criptogénico ya que el SAF es una causa conocida de infarto cerebral y podría haber sobreestimado la verdadera prevalencia de trombofilia en pacientes con ictus criptogénico. En nuestro caso, el hecho de que el SAF, trombocitosis, policitemia vera y presencia de anticuerpos anticardiolipina sólo se presenten en el grupo con causa definida se debe a que los pacientes con estas alteraciones procoagulantes están incluidos por definición en el subtipo de causa inhabitual<sup>158</sup>. Otro estudio, con sólo 28 pacientes con ictus criptogénico frente a 73 de origen conocido, no encontró diferencias en la prevalencia de diferentes polimorfismos genéticos asociados a trombofilia entre ambos grupos<sup>179</sup>. Un estudio retrospectivo caso-control reciente evalúa diferentes polimorfismos genéticos relacionados con el riesgo de trombosis en pacientes con infarto cerebral criptogénico vs. donantes voluntarios, incluyendo FVL, G20210A-PT y

C677T MTHFR, pero no se demostró una mayor frecuencia de estas alteraciones en los pacientes<sup>175</sup>. Estos resultados podrían deberse al escaso número de pacientes incluidos (n=44), dada la alta prevalencia en población general de alguna de estas alteraciones. El mayor tamaño muestral de nuestro estudio prospectivo, con 117 pacientes con isquemia cerebral criptogénica vs. 164 de causa conocida, podría explicar que las diferencias observadas sean significativas en nuestro caso. Teniendo en cuenta cada trombofilia por separado, la presencia de mutación G20210A-PT y el déficit de proteínas C o S, fueron significativamente más frecuentes entre los pacientes con isquemia cerebral criptogénica, presentándose con una frecuencia cuatro y tres veces superior respectivamente frente a los pacientes con causa conocida. En lo que respecta a la distribución del FVL, no se encontraron diferencias significativas entre los grupos, aunque predominaba en el subgrupo de ictus criptogénico. Así, las trombofilias mayores congénitas, hasta ahora consideradas factores relacionados con la trombosis venosa pero no arterial, se relacionan de forma independiente con el diagnóstico de ictus isquémico criptogénico con una OR 3,223 (IC95% 1,387-7,491).

La presencia de migraña con aura no se relacionó de forma independiente con el diagnóstico de ictus criptogénico, aunque en otros estudios se asocia al diagnóstico de ictus en general<sup>200,201</sup>. Sin embargo, se encontró una alta prevalencia de trombofilia y cortocircuito derecha-izquierda en pacientes con migraña con aura, al igual que en otro estudio reciente en pacientes jóvenes con infarto cerebral<sup>202</sup>. Además, los mismos autores describieron un aumento de riesgo de recurrencia de isquemia cerebral en pacientes con migraña, aunque solo la presencia de una gran comunicación interauricular y la asociación con trombofilia fueron factores de riesgo independientes para la recurrencia<sup>101,103,104,203</sup>. Sin embargo, otro estudio reciente en pacientes con ictus criptogénico, a pesar de encontrar un riesgo aumentado de diagnóstico de ictus de causa no conocida entre aquellos con mutación G20210A-PT, no encontró asociación con la presencia de FOP<sup>204</sup>.

La presencia de foramen oval permeable se asocia al diagnóstico de ictus criptogénico con una OR 3,114 (IC95% 1,610-6,023). Entre los pacientes ictus criptogénico, el defecto del septo interauricular era significativamente mayor (con el 72,7% de FOP mediano-grande) respecto a los pacientes con ictus de causa conocida. Sin embargo,

no había mayor proporción de FOP+ASA (n =23), a pesar de que algunos autores sugieren que tanto el tamaño del FOP como su asociación a ASA son factores que se relacionan con FOP sintomáticos en pacientes con ictus criptogénicos frente a FOP hallados en un estudio rutinario de ecocardiografía transesofágica en pacientes sin ictus<sup>167</sup>.

Nuestros resultados son superponibles a los de otro estudio retrospectivo en población joven con ictus reciente<sup>1</sup>, en el cual la presencia de FOP se concentró en el subgrupo de ictus criptogénico clasificado según la escala ASCO<sup>170</sup>, en la que se le asigna un valor a la posibilidad de cada una de las etiologías (*Atherosclerotic, Small Vessel, Cardioembolic, Other*), por lo que han sugerido la posibilidad de que esta cardiopatía estructural suponga una causa de infarto cerebral con mayor evidencia de lo que se considera actualmente, independiente de los otros subtipos etiológicos definidos. De hecho, en nuestra muestra no se detecta FOP en los pacientes con infarto cerebral de origen aterotrombótico o lacunar. En otro estudio reciente en pacientes jóvenes con ictus, el porcentaje sin etiología conocida (10%) disminuye considerablemente al incluir el FOP, incluso aislado, como mecanismo de cardioembolia y por tanto causa definida<sup>194</sup>. Sin embargo, otros autores dudan de la capacidad etiopatogénica del FOP y en un estudio de seguimiento a pacientes con un primer episodio de ictus criptogénico asociado a la presencia de FOP, encontraron hasta en un tercio de los pacientes con recurrencias otras etiología asociadas<sup>205</sup>. Llama la atención el hecho de que en los pacientes con ictus recurrente, un 15% fue diagnosticado de SAF u otra trombofilia, aunque datos recientes del *Patent Foramen Ovale in the Cryptogenic Stroke Study* no consideran el SAF como un factor relacionado con la recurrencia en paciente con FOP<sup>206</sup>. El resto de etiologías asociadas a la recurrencia en el estudio<sup>205</sup>, relacionadas con FRV clásicos, son cuestionables ya que el seguimiento fue de 8 años en pacientes con edad media de 50 años en el primer episodio, con lo cual, en edades más avanzadas, podrían desarrollar macro o microangiopatía en relación a FRV clásicos, sin relación con el episodio inicial.

Por último, estudiamos cuál de los factores estudiados (FOP, migraña, trombofilias congénitas o sus combinaciones) estaban presentes y asociados a una mayor probabilidad de presentar un ictus criptogénico. Si bien tanto cada una de las variables como sus combinaciones son más frecuentes entre los pacientes con ictus



criptogénico; ajustando por edad, sexo y factores de riesgo vascular clásicos, sólo las trombofilias congénitas y el FOP demuestran ser factores de riesgo independientes para el diagnóstico de ictus de etiología indeterminada, mientras que mayor edad y presencia de DL y trombofilias mayores adquiridas (por definición) se relacionan con la isquemia cerebral de causa conocida.

La relación del FOP con una embolia paradójica como causa de ictus es motivo de gran controversia. En un metanálisis reciente que revisa la relación FOP- ictus, FOP-migraña y migraña-ictus no se encuentra evidencia suficiente a favor de la asociación entres estas tres entidades<sup>207</sup>. Quizás el eslabón que falla en la revisión son los estados protrombóticos como factor favorecedor del ictus. De hecho, la presencia de FOP también ha sido asociado a trombofilias adquiridas o congénitas y la migraña por su parte ha sido relacionada con la presencia de alteraciones del septo interauricular<sup>118,123,166,208,209</sup>. El hecho de que todos los pacientes con FOP y trombofilias congénitas pertenezcan al grupo de infarto cerebral criptogénico podría reflejar una especial susceptibilidad a la embolia paradójica como causa de la isquemia, de hecho, en un estudio previo han observado que la existencia conjunta de FOP y FVL o G20210A-PT se asocia a una probabilidad 4,7 veces mayor de padecer una isquemia cerebral (de cualquier etiología) en pacientes jóvenes respecto a controles<sup>191</sup>.

El índice RoPE, recientemente descrito, que trata de identificar qué factores se asocian a FOP sintomáticos en pacientes con ictus criptogénico, tampoco incluye en esta estratificación la presencia de trombofilias que pudieran aumentar el riesgo de TV y embolia paradójica<sup>189</sup>.

Este estudio tiene algunas limitaciones que detallamos a continuación.

A un reducido número de pacientes (3,9%) no se les aplicó el protocolo de estudio de trombofilias. Las características observadas en este subgrupo de pacientes: mayor edad, mayor presencia de factores de riesgo como diabetes mellitus o fibrilación auricular, mayor porcentaje de infartos cerebrales y menor proporción de infartos de origen indeterminado, sugieren que la existencia de otra causa clara de isquemia pudo motivar no solicitar el resto de estudio etiológico.

En nuestro modelo para el estudio de factores relacionados con la isquemia cerebral, se incluyeron también los pacientes con AIT, suponiendo éstos casi un tercio de los pacientes estudiados, ya que los mecanismos causales son superponibles a los del infarto cerebral. Sin embargo, en la mayoría de las hipótesis estudiadas, los resultados no se reprodujeron en este subgrupo. La explicación podría ser tanto el tamaño muestral (77 pacientes con AIT), como que entre alguno de ellos la clínica focal neurológica no estuviera relacionada con una etiología vascular, a pesar de nuestro diagnóstico en ese sentido, dado el alto porcentaje de patologías simuladoras de AIT reportados en series previas<sup>210</sup>.

Aunque dispusimos de datos de seguimiento a los tres meses para el 61,2% de pacientes, contamos con un importante porcentaje de pacientes perdidos. Sin embargo esto no afectó al análisis de los objetivos del estudio.

Como ya ha sido comentado, el hecho de que el antecedente de migraña esté infradiagnosticado podría ser una limitación importante de muchos estudios que tratan de establecer la relación de la migraña con otras enfermedades y en nuestra serie el 72,8% de los pacientes que cumplían criterios de migraña no habían sido previamente diagnosticados por otro médico y, por lo tanto, podrían no estar tratados adecuadamente. Además, el reducido número de pacientes con migraña incluidos, en especial MA, puede haber supuesto una falta de potencia para detectar ciertas diferencias en la distribución de trastornos en nuestra muestra. A pesar de esto, se ha encontrado una asociación estadísticamente significativa con la presencia de trombofilias o TH que podría haber sido mayor a mayor número de pacientes y asociarse también al subgrupo MA, en el que existe cierta tendencia no significativa a la asociación.

Quizá el elemento más restrictivo para la interpretación de los datos se refiere al hecho de que todos los pacientes con la asociación de las tres variables correspondieran al subgrupo de ictus criptogénicos, lo cual, si bien es significativo clínicamente, no permite establecer su peso etiológico en el diagnóstico desde el punto de vista estadístico.

# Conclusiones

TROMBOFILIA, MIGRAÑA Y FORAMEN OVAL PERMEABLE  
EN PACIENTE JOVEN CON ICTUS ISQUÉMICO



### CONCLUSIONES

CONCLUSIÓN 1: El diagnóstico de trombofilias en pacientes con ictus isquémico menores de 55 años fue significativamente más frecuente entre los pacientes con antecedente de migraña, con y sin aura.

El antecedente de migraña se relaciona de manera independiente con el diagnóstico de trombofilias, en concreto trombofilias mayores. En el subgrupo de pacientes con infarto cerebral menores de 55 años el antecedente de migraña supone una probabilidad casi cinco veces mayor de ser diagnosticado de una trombofilia.

CONCLUSIÓN 2: En pacientes con ictus isquémico menores de 55 años la asociación trombofilia, migraña y FOP se presentó únicamente en el grupo de ictus criptogénico.

El efecto de la interacción de las variables migraña, FOP y trombofilia en el diagnóstico de ictus criptogénico no ha podido cuantificarse por no encontrarse pacientes en el subgrupo de etiología conocida con esta interacción. El diagnóstico de trombofilias mayores congénitas y la presencia de FOP son factores asociados al ictus isquémico criptogénico de manera independiente.



# Bibliografía

TROMBOFILIA, MIGRAÑA Y FORAMEN OVAL PERMEABLE  
EN PACIENTE JOVEN CON ICTUS ISQUÉMICO

1. Larrue V, Berhoune N, Massabau P. Etiologic investigation of ischemic stroke in young adults. *Neurology* 2011;76:1983-1988.
2. Overell JR, Bone I, Lees KR. Interatrial septal abnormalities and stroke: a meta-analysis of case-control studies. *Neurology* 2000;55:1172-1179.
3. Voetsch B, Damasceno BP, Camargo EC, Massaro A, Bacheschi LA, Scaff M, Annichino-Bizzacchi JM, Arruda VR. Inherited thrombophilia as a risk factor for the development of ischemic stroke in young adults. *Thromb Haemost* 2000;83:229 –233.
4. Moschiano F, D'Amico D, Ciusani E, Erba N, Rigamonti A, Schieroni F, Bussone G. Coagulation abnormalities in migraine and ischaemic cerebrovascular disease: a link between migraine and ischaemic stroke? *Neurol Sci.* 2004; 25: S126-S128.
5. Feigin VL, Lawes CM, Bennet DA, Barker-Collo SL, Parag V. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. *Lancet Neurol* 2009;8:355-369.
6. Fuentes B, Gállego J, Gil-Nuñez A, Morales A, Purroy F, Roquer J, Segura T, Tejada J, Lago A, Díez-Tejedor E, Alonso de Leciñana M, Alvarez-Sabin J, Arenillas J, Calleja S, Casado I, Castellanos M, Castillo J, Dávalos A, Díaz-Otero F, Egido JA, López-Fernández JC, Freijo M, García Pastor A, Gilo F, Irimia P, Maestre J, Masjuan J, Martí-Fábregas J, Martínez-Sánchez P, Martínez-Vila E, Molina C, Nombela F, Ribó M, Rodríguez-Yañez M, Rubio F, Serena J, Simal P, Vivancos J; Comitéad hoc del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la SEN. Guía para el tratamiento preventivo del ictus isquémico y AIT (I). Actuación sobre los factores de riesgo y estilo de vida, *Neurología* 2012;27(9):560—574.
7. Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Anderson CS. Stroke epidemiology: a review of population-based studies of incidence, prevalence, and case-fatality in the late 20th century. *Lancet Neurol* 2003;2(1):43-53.
8. Kissela BM, Khoury JC, Alwell K, Moomaw CJ, Woo D, Adeoye O, Flaherty ML, Khatri P, Ferioli S, De Los Rios La Rosa F, Broderick JP, Kleindorfer DO. Age at



- stroke: temporal trends in stroke incidence in a large, biracial population. *Neurology* 2012 Oct 23;79(17):1781-7.
9. Putaala J, Metso AJ, Metso TM, Konkola N, Kraemer Y, Haapaniemi E, Kaste M, Tatlisumak T. Analysis of 1008 consecutive patients aged 15 to 49 with first-ever ischemic stroke. The Helsinki Young Stroke Registry. *Stroke* 2009;40:1195-1203.
  10. Putaala J, Curtze S, Metso TM, Metso AJ, Makela E, Haapaniemi E, Salonen O, Kaste M, Tatlisumak T. Thrombolysis in young adults with ischemic stroke. *Stroke* 2009;40:2085-2091.
  11. Díaz-Guzmán J, Egido JA, Gabriel-Sánchez R, Barberá-Comes G, Fuentes-Gimeno B, Fernández-Pérez C; IBERICTUS Study Investigators of the Stroke Project of the Spanish Cerebrovascular Diseases Study Group. Stroke and transient ischemic attack incidence rate in Spain: the IBERICTUS study. *Cerebrovasc Dis* 2012;34:272-81
  12. Berciano J, Combarros O, Polo JM, Pascuala J, Quintana F, Merino J, Sedano C, Martin-Duran R, Alvarez C. A prospective Study of Stroke in Young Adults in Cantabria, Spain. *Stroke* 1993;24:792-795.
  13. Towfighi A, Markovic D, Ovbiagele B. Persistent sex disparity in midlife stroke prevalence in the United States. *Cerebrovasc Dis* 2011;31 (4):322-328.
  14. Levine SR. Hypercoagulable States and Stroke: a Selective Review. *CNS Spectr* 2005; 10 (7): 567- 78
  15. Jovicevic M, Divjak I, Slankamenac P, Jovanovic A, Ruzicka S, Dickov A. Non-atherosclerotic arteriopathy as the cause of ischemic stroke among young adults *Med Pregl*. 2010 May-Jun;63(5-6):324-332.
  16. Salisbury M, Pfeiffer G, Yip S. Stroke in young women. *Can. J. Neurol Sci* 2011;38:404-410.
  17. Wolff V, Lauer V, Rouyer O, Sellal F, Meyer N, Raul JS, Sabourdy C, Boujan F, Jahn C, Beaujeux R, Marescaux C. Cannabis use, ischemic stroke, and multifocal intracranial vasoconstriction: a prospective study in 48 consecutive young patients. *Stroke* 2011;42 (6):1778-1780.

18. Balci K, Utku U, Asil T, Celik Y. Ischemic stroke in young adults: risk factors, subtypes and prognosis. *Neurologist* 2011;17 (1):16-20.
19. Chan MT, Nadareishvilli ZG, Norris JW for the Canadian Stroke Consortium. Diagnostic strategies in young patients with ischemic stroke in Canada. *Ca. J. Neurol Sci* 2000;27:120-124.
20. Sacco RL, Ellenberg JH, Mohr JP, Tatemichi TK, Hier DB, Price TR, Wolf PA. Infarcts of undetermined cause: the NINCDS Stroke Data Bank. *Ann Neurol* 1989;25:382-390.
21. Hadke M, Harloff A, Olschewski M, Hetzel A, Geibel A. Patent foramen ovale and cryptogenic stroke in older patients. *N Eng J Med* 2007; 357 (229):2262-2268.
22. Kittner SJ, Stern BJ et al. Cerebral infarction in young adults: the Baltimore-Washington Cooperative Young Stroke Study. *Neurology*. 1998;50 (4):890-894.
23. Fuentes B, Gállego J, Gil-Nuñez A, Morales A, Purroy F, Roquer J, Segura T, Tejada J, Lago A, Díez-Tejedor E; por el Comité *ad hoc* del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la SEN; Alonso de Leciñana M, Alvarez-Sabin J, Arenillas J, Calleja S, Casado I, Castellanos M, Castillo J, Dávalos A, Díaz-Otero F, Egido JA, López-Fernández JC, Freijo M, García Pastor A, Gilo F, Irimia P, Maestre J, Masjuan J, Martí-Fàbregas J, Martínez-Sánchez P, Martínez-Vila E, Molina C, Nombela F, Ribó M, Rodríguez-Yañez M, Rubio F, Serena J, Simal P, Vivancos J. Guía para el tratamiento preventivo del ictus isquémico y AIT (II). Recomendaciones según subtipo etiológico. *Neurología* 2011 Sep 19.
24. Markus H, Hambley H. Neurology and the blood: Haematological Abnormalities in Ischaemic Stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64 150-159.
25. Anderson JA, Weitz JI. Hypercoagulable states. *Clin Chest Med* 2010;31 (4):659-673.
26. Ellis C. Stroke in young adults. *Disabil Health* 2010;3 (3):222-224.
27. Curtze S, Hiltunen S, Tolppanen H, Kaste M, Tatlisumak T. Causes of death and predictors of 5-year mortality in young adults after first-ever ischemic stroke. *Stroke* 2009;40:2698-2703.

28. Putaala J, Haapaniemi E, Kurkinen M, Salonen O, Kaste M, Tatlisumak T. Silent brain infarcts, leukoaraiosis, and long-term prognosis in young ischemic stroke patients. *Neurology* 2011;76 (20):1742-1749.
29. Martínez-Sánchez P, Fuentes B, Fernández-Domínguez J, Ortega-Casarrubios MA, Aguilar-Amat MJ, Abenza Ábildúa MJ, Díez-Tejedor E. Young women have poorer outcomes than men after stroke. *Cerebrovasc Dis* 2011;31 (5):455-463.
30. Martínez-Sánchez P, Fuentes B, de Leciñana MA, Masjuan J, Simal P, Egido J, Diaz-Otero F, Garcia-Pastor A, Gil-Nuñez A, Reig G, Vivancos J, Díez-Tejedor E. Female gender is a factor of worse outcome in acute stroke even after thrombolytic treatment. *Int J Stroke* 2011;6 (4):371-372.
31. España Furió F. Fisiología de la hemostasia y métodos de valoración diagnóstica (II). Mecanismos de activación e inhibición de la coagulación. En: Postgrado de Capacitación en patología trombótica. Universidad de Navarra. 2012. [www.patologiatrombotica.com/temario](http://www.patologiatrombotica.com/temario). Último acceso 5/03/2013.
32. Brey RL, Coull BM. Coagulation abnormalities in Stroke. En: *Stroke. Pathophysiology, diagnosis and management*. Ed: Mohr JP et al. Churchill-Livingstone. Philadelphia , USA 2004. 4ªedición: 707-721.
33. Rosendaal FR, Doggen CJM, Zivelin A, Arruda VR, Aiach M, Siscovick DS, Hillarp A, Watzke HH, Bernardi F, Cumming AM, Preston FE, Reitsma PH. Geographic distribution of the 20210 G to A prothrombin variant. *Thromb Haemost* 1998; 79: 706–708.
34. Rees DC, Cox M, Clegg JB. World distribution of factor V Leiden. *Lancet* 1995; 346: 1133–1134.
35. Zöller B, Norlund L, Leksell H, Nilsson JE, von Schenck H, Rosén U, Jepsen JO, Dahlbäck B. High Prevalence of the FVR506Q mutation causing APC resistance in a region of southern Sweden with a high incidence of venous thrombosis. *Thromb Res* 1996; 83: 475–477.
36. Said JM, Brennecke SP, Moses EK, Walker SP, Monagle PT, Campbell J, Bryant VJ, Borg AJ, Higgins JR. The prevalence of inherited thrombophilic polymorphisms in an asymptomatic Australian antenatal population. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2008;48 (6):536-541.

37. Zunker P, Hohenstein C, Plendl HJ, et al. Activated protein C resistance and acute ischemic stroke: Relation to stroke causation and age. *J Neurol* 2001;248: 701.
38. Szolnoki Z, Somogyvari F, Kondacs A, et al. Evaluation of the roles of the Leiden V mutation and ACE I/D polymorphism in subtypes of ischemic stroke. *J Neurol* 2001;248:756
39. D'Angelo A, Landi G, D'Angelo SV, et al. Protein C and acute stroke. *Stroke* 1988;19:579.
40. Morris JG, Singh S, Fisher M. Testing for inherited thrombophilias in arterial stroke: can it cause more harm than good? *Stroke* 2010;41(12):2985-2990.
41. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3' untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 1996;88:3698.
42. Martinelli I, Franchi F, Akwan S, Bettini P, Merati G, Mannucci PM. The transition G to A at position 20210 in the 3' untranslated region of the prothrombin gene is not associated with cerebral ischemia. *Blood* 1997;90:3806.
43. De Stefano V, Chiusolo P, Paciaroni K, Casorelli I, Rossi E, Molinari M, Servadei S, Tonali PA, Leone G. Prothrombin G20210 mutant genotype is a risk factor for cerebrovascular ischemic disease in young patients. *Blood* 1998;91:3562.
44. Feldman E, Levine SR. Cerebrovascular disease with antiphospholipid antibodies: immune mechanisms, significance and therapeutic options. *Ann Neurol* 1995;37: 114.
45. Fields RA, Toubbeh H, Searles RP, Bankhurst AD. The prevalence of anticardiolipin antibodies in a healthy elderly population and its association with antinuclear antibodies. *J Rheumatol* 1989; 16:623.
46. Shi W, Krilis SA, Chong BH, Gordon S, Chesterman CN. Prevalence of lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in a healthy population. *Aust N Z J Med* 1990;20:231.

47. Petri M. Epidemiology of the antiphospholipid antibody syndrome. *J Autoimmun* 2000;15:145-51.
48. Johansson P. Epidemiology of the myeloproliferative disorders polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Semin Thromb Hemost* 2006;32 (3):171-3.
49. Pezzini A, Del Zotto E, Padovani A. Homocysteine and Cerebral Ischemia: Pathogenic and Therapeutical Implications. *Current Medicinal Chemistry* 2007;14: 249-263.
50. Suárez-Luis I, Rodríguez-Rodríguez Y, Roussó-Viota T, Cordero-Eiriz T. Algunas consideraciones acerca de los posibles mecanismos patológicos en el síndrome antifosfolípidos e ictus. *Rev Neuro*. 2003; 37 (7): 654-657
51. Muscal E, Brey RL. Neurologic Manifestations of the Antiphospholipid Syndrome: Integrating Molecular and Clinical Lessons. *Curr Rheum Rep* 2008;10:67-73.
52. Dionisio N, Jardín I, Salido GM, Rosado JA . Homocysteine, intracellular signaling and thrombotic disorders. *Curr med chem* 2010;17 (27): 3109-3119.
53. Casas PJ, Bautist LE, Smeeth L, Sharma P, Hingorani AD. Homocysteine and stroke: evidence on a causal link from mendelian randomisation. *Lancet* 2005;365:224-32.
54. Di Minno MN, Tremoli E, Coppola A, Lupoli R, Di Minno G. Homocysteine and arterial thrombosis: Challenge and opportunity. *Thromb Haemost* 2010;103 (5):942-961.
55. Terwecoren A, Steen E, Benoit D, Boon P, Hemelsoet D. Ischemic stroke and hyperhomocysteinemia: truth or myth? *Acta Neurol Belg* 2009;109 (3):181-188.
56. Méndez-González J, Rodríguez-Millán E, Julve J, Blanco-Vaca F. Tratamientos vitamínicos para disminuir la concentración de homocisteína: ¿reducen el riesgo de enfermedad cerebrovascular en prevención primaria? *Rev Neurol* 2010;50 (4):235-244.
57. Toole JF, Malinow MR, Chambless LE, Spence JD, Pettigrew LC, Howard VJ, Sides EG, Wang CH, Stampfer M. Lowering homocysteine in patients with

- ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death: the Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:565-575.
58. Hankey GJ, Eikelboom JW, Yi Q, Lees KR, Chen C, Xavier D, Navarro JC, Ranawaka UK, Uddin W, Ricci S, Gommans J, Schmidt R; VITATOPS trial study group. Antiplatelet therapy and the effects of B vitamins in patients with previous stroke or transient ischaemic attack: a post-hoc subanalysis of VITATOPS, a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2012;11:512-520.
  59. Ji Y, Tan S, Xu Y, Chandra A, Shi C, Song B, Qin J, Gao Y. Vitamin B supplementation, homocysteine levels, and the risk of cerebrovascular disease: a meta-analysis. 57. *Neurology* 2013;81:1298-307.
  60. Cavalieri M, Schmidt R, Chen C, Mok V, de Freitas GR, Song S, Yi Q, Ropele S, Grazer A, Homayoon N, Enzinger C, Loh K, Wong KS, Wong A, Xiong Y, Chang HM, Wong MC, Fazekas F, Eikelboom JW, Hankey GJ; VITATOPS Trial Study Group. B vitamins and magnetic resonance imaging-detected ischemic brain lesions in patients with recent transient ischemic attack or stroke: the VITamins TO Prevent Stroke (VITATOPS) MRI-substudy. *Stroke* 2012;43:3266-3270.
  61. Dipasco PJ, Misra S, Koniaris LG, Moffat FL. Thrombophilic state in cancer, Part I: Biology, incidence and risk factors. *J Surg Oncol* 2011;104:316-322.
  62. Policitemia vera y otros procesos mieloproliferativos. Capítulo 95. Harrison Principios de Medicina Interna 16a edición (2006). Harrison online en español. McGraw-Hill. Consultado el 03 de julio de 2013.
  63. Gruppo Italiano Studio Policitemia. Polycythemia vera: the natural history of 1213 patients followed for 20 years. *Ann Intern Med* 1995;123 (9):656-64.
  64. Baxter EJ, Scott LM, Campbell PJ, East C, Fourouclas N, Swanton S, Vassiliou GS, Bench AJ, Boyd EM, Curtin N, Scott MA, Erber WN, Green AR; Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. *Cancer Genome Project. Lancet* 2005;365(9464):1054-1061.

65. Kralovics R, Passamonti F, Buser AS, Teo SS, Tiedt R, Passweg JR, Tichelli A, Cazzola M, Skoda RC. A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. *N Engl J Med* 2005;352 (17):1779-1790.
66. Malak S, Labopin M, Saint-Martin C, Bellanne-Chantelot C, Najman A; French Group of Familial Myeloproliferative Disorders. Long term follow up of 93 families with myeloproliferative neoplasms: life expectancy and implications of JAK2V617F in the occurrence of complications. *Blood Cells Mol Dis* 2012;49:170-176.
67. Corral J, Vicente V. Inherited thrombophilic conditions. *Hematology* 2012;17:163-166.
68. Sánchez-Martín B, Grasa JM, Latorre A, Montañés MA, García-Erce JA, Torres M, Calvo MT, Giralt M. Estados de hipercoagulabilidad adquiridos y congénitos en pacientes con trombosis venosa cerebral. *Neurología* 2002;17 (8):405-409.
69. Tripodi A, Mahucci M. Laboratory investigation of thrombophilia. *Clinical Chemistry* 2001;47:1547-1606.
70. Voetsch B, Damasceno BP, Camargo EC, Massaro A, Bacheschi LA, Scaff M, Annichino-Bizzacchi JM, Arruda VR. Inherited thrombophilia as a risk factor for the development of ischemic stroke in young adults. *Thromb Haemost* 2000; 83 (2): 229-233.
71. Becker S, Heller C, Gropp F, Scharrer I, Kreuz W. Thrombophilic Disorders in Children with Cerebral Infarction. *The Lancet* 1998;352:1756-1757.
72. Ganesan V, McShane MA, Liesner R, Cookson J, Hann I, Kirkham FJ. Inherited prothrombotic states and ischaemic stroke in childhood. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;65:508 –511.
73. Hankey GJ, Eikelboom JW, van Bockxmeer FM, Lofthouse E, Staples N, Baker RI. Inherited thrombophilia in ischemic stroke and its pathogenic subtypes. *Stroke* 2001;32:1793–1799.
74. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 1996;88:3698 –3703.

75. Ridker PM, Hennekens CH, Lindpaintner K, Stampfer MJ, Eisenberg PR, Miletich JP. Mutation in the gene coding for coagulation factor V and the risk of myocardial infarction, stroke, and venous thrombosis in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1995;332:912–917.
76. Martinelli I, Franchi F, Akwan S, Bettini P, Merati G, Mannucci PM. The transition G to A at position 20210 in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is not associated with cerebral ischemia. *Blood* 1997;90:3806.
77. Madonna P, de Stefano V, Coppola A, Cirillo F, Cerbone AM, Orefice G, Di Minno G. Hyperhomocysteinemia and other inherited prothrombotic conditions in young adults with a history of ischemic stroke. *Stroke* 2002;33:51–56.
78. Longstreth WT Jr, Rosendaal FR, Siscovick DS, Vos HL, Schwartz SM, Psaty BM, Raghunathan TE, Koepsell TD, Reitsma PH. Risk of stroke in young women and two prothrombotic mutations: factor V Leiden and prothrombin gene variant (G20210A). *Stroke* 1998;29:577–580.
79. Ridker PM, Hennekens CH, Miletich JP. G20210A mutation in prothrombin gene and risk of myocardial infarction, stroke, and venous thrombosis in a large cohort of US men. *Circulation* 1999;99: 999–1004.
80. De Stefano V, Chiusolo P, Paciaroni K, Casorelli I, Rossi E, Molinari M, Servidei S, Tonali PA, Leone G. Prothrombin G20210A mutant genotype is a risk factor for cerebrovascular ischemic disease in young patients. *Blood* 1998;91:3562–3565.
81. Margaglione M, D'Andrea G, Giuliani N, Brancaccio V, De Lucia D, Grandone E, De Stefano V, Tonali PA, Di Minno G. Inherited prothrombotic conditions and premature ischemic stroke: sex difference in the association with factor V Leiden. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:1751–175
82. Kahn MJ. Hypercoagulability as a cause of stroke in adults. *South Med J* 2003; 96 (4): 350-353
83. Juul K, Tybjaerg-Hansen A, Steffensen R, Kofoed S, Jensen G, Nordestgaard BG. Factor V Leiden: the Copenhagen City Heart Study and 2 meta-analyses. *Blood* 2002;100 (1):3–10.



84. Casas JP, Hingorani AD, Bautista LE, Sharma P. Meta-analysis of genetic studies in ischemic stroke: thirty-two genes involving approximately 18,000 cases and 58,000 controls. *Arch Neurol* 2004;61: 1652–1661.
85. Kim RJ, Becker RC. Association between factor V Leiden, prothrombin G20210A, and methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutations and events of the arterial circulatory system: a meta-analysis of published studies. *Am Heart J* 2003;146:948-957.
86. Simioni P, de Ronde H, Prandoni P, Saladini M, Bertina RM, Girolami A. Ischemic Stroke in Young Patients with Activated Protein C Resistance. A report of three cases belonging to three different kindreds. *Stroke* 1995; 26:885-890.
87. Bertina RM, Koeleman BP, Koster T, Rosendaal FR, Dirven RJ, de Ronde H, van der Velden PA, Reitsma PH. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 1994;369:64–67.
88. Svetlana N. Tchaikovski, Jan Rosing. Mechanisms of Estrogen-Induced Venous Thromboembolism. *Thromb Research* 2010;126 (1):5-11.
89. Ulrich H. Winkler. Blood Coagulation and Oral Contraceptives: A Critical Review. *Contraception* 1998;57:203-209.
90. Blickstein D, Blickstein I. Oral contraception and thrombophilia. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2007;19:370-6.
91. Jan Rosing, Joyce Curvers, Guido Tans. Oral contraceptives, thrombosis and haemostasis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001;95(3):193-197.
92. J. Curversa, S.J. Nienhuisb, A.W. Napb, K. Hamulyákc, J.L.H. Eversb, J. Rosinga, Activated protein C resistance during in vitro fertilization treatment. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001;95(2):222-224.
93. Battaglioli T, Martinelli I. Hormone therapy and thromboembolic disease. *Curr Opin Hematol* 2007 Sep;14(5):488-93.
94. Wu O, Robertson L, Langhorne P, Twaddle S, Lowe GD, Clark P, Greaves M, Walker ID, Brenkel I, Regan L, Greer IA. Oral contraceptives, hormone replacement therapy, thrombophilias and risk of venous thromboembolism: a

- systematic review. The Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) Study. *Thromb Haemost* 2005;94(1):17-25.
95. Rodríguez de Antonio LA, Fuentes B, Aguilar-Amat MJ, Díez-Tejedor E. "Píldora del día después" e ictus: un nuevo caso. *Med Clin (Barc)* 2011;136(14):647-648.
  96. Renoux C, Suissa S. Hormone therapy administration in postmenopausal women and risk of stroke. *Womens Health* 2011;7(3):355-361.
  97. Lobo RA. The risk of stroke in postmenopausal women receiving hormonal therapy. *Climacteric* 2009;12 :81-85.
  98. Girolami A, Scandellari R, Tezza F, Paternoster D, Girolami B. Arterial thrombosis in young women after ovarian stimulation: case report and review of the literature. *J Thromb Thrombolysis* 2007;24(2):169-174.
  99. Marco-Vera P. Fisiología de la hemostasia y métodos de valoración diagnóstica (II). Métodos de valoración en el laboratorio de las distintas fases de la hemostasia e interpretación de los resultados. En: Postgrado de Capacitación en patología trombotica. Universidad de Navarra. 2012. [www.patologiatrombotica.com/temario](http://www.patologiatrombotica.com/temario). Último acceso 3 marzo 2013.
  100. Martínez-Sánchez P, Medina-Báez J, Lara-Lara M, Oliva-Navarro J, Cazorla-García R, Ruiz-Ares G, Martínez-Martínez M, Fuentes B, Díez-Tejedor E. Bajo rendimiento del ecocardiograma, comparado con el Doppler transcraneal, en la detección de la comunicación derecha-izquierda. *Neurología* 2012;27(2):61-67.
  101. Lechat P, Mas JL, Lascault G, Loron P, Theard M, Klimczac M, Drobinski G, Thomas D, Grosgeat Y. Prevalence of patent foramen ovale in patients with stroke. *N Engl J Med* 1988;318:1148-1152.
  102. Martínez-Sánchez P, Fuentes B, Oliver-Ruis JM, Ortega-Casarrubios MA, Idrovo-Freire L, Díez-Tejedor E. Migraine and interatrial septal abnormalities in patients under 55 with cryptogenic stroke. *Med Clin (Barc)* 2008;131(14):521-525.
  103. Kutty S, Sengupta PP, Khandheria BK. Patent foramen ovale: the known and the to be known. *J Am Coll Cardiol* 2012;59(19):1665-1671.

104. Ebrahimi HA, Moghadam AH, Aredestani E. Evaluation of Patent Foramen Ovale in Young Adults with Cryptogenic Stroke. *ARYA Atheroscler* 2011; 7(2): 74–77.
105. Serena J, Marti-Fábregas J, Santamarina E, Rodríguez JJ, Pérez-Ayuso MJ, Masjuan J, Segura T, Gállego J, Dávalos A. Recurrent stroke and massive right-to-left shunt. *Stroke* 2008;39:3131-3136.
106. Furlan AJ, Reisman M, Massaro J, Mauri L, Adams H, Albers GW, Felberg R, Herrmann H, Kar S, Landzberg M, Raizner A, Wechsler L; CLOSURE I Investigators. Closure or medical therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale. *N Engl J Med* 2012;366(11):991-9.
107. Meier B, Kalesan B, Mattle HP, Khattab AA, Hildick-Smith D, Dudek D, Andersen G, Ibrahim R, Schuler G, Walton AS, Wahl A, Windecker S, Jüni P; PC Trial Investigators. Percutaneous closure of patent foramen ovale in cryptogenic embolism. *N Engl J Med* 2013;368(12):1083-91.
108. Carroll JD, Saver JL, Thaler DE, Smalling RW, Berry S, MacDonald LA, Marks DS, Tirschwell DL; RESPECT Investigators. Closure of patent foramen ovale versus medical therapy after cryptogenic stroke. *N Engl J Med* 2013;368(12):1092-1100.
109. Wöhrle J, Bertrand B, Søndergaard L, Turner M, Scholtz W, Ibrahim R, Bournon F. PFO closure and Cryptogenic Stroke (PRECISE) registry: a multi-center, international registry. *Clin Res Cardiol* 2012 [Epub ahead of print]
110. Khairy P, O'Donnell CP, Landzberg MJ. Transcatheter closure versus medical therapy of patent foramen ovale and presumed paradoxical thromboemboli: a systematic review. *Ann Intern Med* 2003;139: 753–760.
111. Larrue V, Massabiau P. Patent foramen ovale and ischemic stroke. *Minerva Med* 2012;103(3):199-207.
112. Agarwal S, Bajaj NS, Kumbhani DJ, Tuzcu EM, Kapadia SR. Meta-analysis of transcatheter closure versus medical therapy for patent foramen ovale in prevention of recurrent neurological events after presumed paradoxical embolism. *JACC Cardiovasc Interv* 2012;5(7):777-89.

113. Pineda AM, Nascimento FO, Yang SC, Kirtane AJ, Sommer RJ, Beohar N. A meta-analysis of transcatheter closure of patent foramen ovale versus medical therapy for prevention of recurrent thromboembolic events in patients with cryptogenic cerebrovascular events. *Catheter Cardiovasc Interv* 2013 [Epub ahead of print]
114. Kwong JS, Lam YY, Yu CM. Percutaneous closure of patent foramen ovale for cryptogenic stroke: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol* 2013 [Epub ahead of print]
115. Rengifo-Moreno P, Palacios IF, Junpaparp P, Witzke CF, Morris DL, Romero-Corral A. Patent foramen ovale transcatheter closure vs. medical therapy on recurrent vascular events: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J* 2013 [Epub ahead of print]
116. Pezzini A, Del Zotto E, Magoni M, Costa A, Archetti S, Grassi M, Akkawi NM, Albertini A, Assanelli D, Vignolo LA, Padovani A. Inherited thrombophilic disorders in young adults with ischemic stroke and patent foramen ovale. *Stroke* 2003;34:28 –33.
117. Pezzini A, Grassi M, Zotto ED, Giossi A, Volonghi I, Costa P, Grau A, Magoni M, Padovani A, Lichy C. Do common prothrombotic mutations influence the risk of cerebral ischaemia in patients with patent foramen ovale? Systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost* 2009;101(5):813-817.
118. Carod-Artal FJ, Vilela Nunes S, Portugal D. Trombofilia y foramen oval permeable en pacientes jóvenes afectos de ictus isquémico. *Neurología* 2006;21(10):710-716.
119. Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and Diagnostic Criteria for Headache Disorders, Cranial Neuralgias and Facial Pain. 2nd Edition. *Cephalalgia*, 2004;24(1): 1-160.
120. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). ICH III 2013: The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 2013;33(9):629-808.
121. Takano T, Nedergaard M. Deciphering migraine. *J Clin Invest* 2009; 119(1):16-9.

122. Merikangas KR, Fenton BT, Cheng SH, Stolar MJ, Risch N. Association between migraine and stroke in a large-scale epidemiological study of the United States. *Arch Neurol* 1997; 54(4):362-368.
123. Schürks M, Rist PM, Bigal ME, Buring JE, Lipton RB, Kurth T. Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ* .2009; 339;3914.
124. Kurth T, Gaziano JM, Cook NR, Logroscino G, Diener HC, Buring JE. Migraine and risk of cardiovascular disease in women. *JAMA* 2006; 296(3): 283-291.
125. Chang CL, Donaghy M, Poulter N. Migraine and stroke in young women: case-control study. The World Health Organisation Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *BMJ* 2009; 318(7175):13-18.
126. Allais G, Gabellari IC, Mana O, Schiapparelli P, Terzi MG, Benedetto C. Migraine and stroke: the role of oral contraceptives. *Neurol Sci* 2008;29 (1):12-14.
127. Bigal ME, Kurth T, Hu H, Santanello N, Lipton RB. Migraine and cardiovascular disease. Possible mechanisms of interaction. *Neurology* 2009;72:1864-1871.
128. MacClellan LR, Giles W, Cole J, Wozniak M, Stem B, Mitchell BD, Kittner SJ. Probable migraine with visual aura and risk of ischemic stroke: the stroke prevention in young women study. *Stroke* 2007; 38(9): 2438-2445.
129. Carolei A, Marini C, De Matteis G and The Italian National Research Council Study Group on Stroke in the Young. History of migraine and risk of cerebral ischaemia in young adults. *Lancet* 1996; 347(9014): 1503-1506.
130. Diener HC, Beck CA. Migraine and risk of cardiovascular disease in women. *Neurology* 2009;73:1-2.
131. Olesen J, Friberg L, Olesen TS, Andersen AR, Lassen NA, Hansen PE, Karle A. Ischaemia-induced (symptomatic) migraine attacks may be more frequent than migraine-induced ischaemic insults. *Brain* 1993; 116 (1):1887-2002.

132. Etminan M, Takkouche B, Isorna FC, Sammi A. Risk of ischaemic stroke in people with migraine: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ* 2005; 330 (7482): 3.
133. Pezzini A, Del Zotto E, Giossi A, Volonghi I, Costa P, Dalla Volta G, Padovani A. The migraine-ischemic stroke relation in young adults. *Stroke Res Treat* 2010.;2011:304-321.
134. Pezzini A, Del Zotto E, Giossi A, Volonghi I, Grassi M, Padovani A. The migraine-ischemic stroke connection: potential pathogenic mechanisms. *Curr Mol Med* 2009;9(2):215-26.
135. Boussier MG, Welch KM. Relation between migrain and stroke. *Lancet Neuro.* 2005; 4(9):533-542.
136. Rodríguez-Osorio X, Sobrino T, Brea D, Martínez F, Castillo J, Leira R. Endothelial progenitor cells: a new key for endothelial dysfunction in migraine. *Neurology* 2012;79(5):474-479.
137. Hoon Shin D, Sung Lim T, Woo Yong S, Soo Lee J, Young Choi J, Man Hong J. Posterior circulation embolism as a potential mechanism for migraine with aura. *Cephalalgia* 2012 [Epub ahead of print]
138. Corral J, Iniesta JA, González-Conejero R, Rivera J, Vicente V. Migraine and prothrombotic genetic risk factors. *Cephalalgia* 1998;18(5):257-260.
139. Pezzini A, Grassi M, del Zotto E, Giossi A, Monastero R, Dalla Volta G, Archetti S, Zavarise P, Camarda C, Gasparotti R, Magoni M, Camarda R, Padovani A. Migraine mediates the influence of C677T MTHFR genotypes on ischemic stroke risk with a stroke-subtype effect. *Stroke* 2007;38:3145-3151.
140. Intiso D, Crociani P, Fogli D, Grandone E, Cappucci G, Di Rienzo F, Di Viesti P, Simone P, Tonalli P. Occurrence of factor V Leiden mutation (Arg506Gln) and anticardiolipin antibodies in migraine patients. *Neurol Sci* 2002;22:455-458.
141. D'Amico d, Moschiano F, Leone M, Ariano C, Ciusani E, Erba N, Grazzi L, Ferraris A, Schieroni F, Bussone G. Genetic abnormalities of the protein C system: shared risk factors in young adults with migraine with aura and with ischemic stroke? *Cephalalgia* 1998; 18: 618-621.

142. Wammes-van der Heijden EA, Tijssen CC, van't Hoff AR, Egberts AC. A thromboembolic predisposition and the effect of anticoagulants on migraine. *Headache* 2004; 44(5):399-402.
143. Oterino A, Valle N, Bravo Y, Munoz P, Sanchez-Velasco P, Ruiz-Alegria C, Castillo J, Leyva-Cobian F, Vadillo A, Pascual J. MTHFR T677 homozygosis influences the presence of aura in migraineurs. *Cephalalgia* 2004;24 (6): 491-494.
144. Iniesta JA, Corral J, Gonzalez-Conejero R, Rivera J, Vicente V. Prothrombotic genetic risk factors in patient with coexisting migraine and ischemic cerebrovascular disease. *Headache* 1998;39:486-489.
145. Kara I, Sazci A, Ergul E, aya G, Kilic G. Association of the C677T and A1298C polymorphisms in the 5,10 metylnetetrahydrofolate reductase gene in patients with migraine risk. *Mol Brain Res.* 2003;111:84-90
146. Lea RA, Ovcaric M, Sundholm J, MacMillan J, Griffiths LR. The methylenetetrahydrofolate reductase gene variant C677T influences susceptibility to migraine with aura. *BMC* 2004. 2:3.
147. Gouveia LO, Canhã P. MTHFR and the risk for cerebral venous thrombosis-a meta-analysis. *Thromb Res* 2010; 125(4): 153-158.
148. Morita DC, Donalson A, Butterfield RJ, Benedict SL, Bale JF Jr. Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism and childhood stroke. *Pediatr Neurol* 2009;41(4):247-249.
149. Robbins L. Migraine and anticardiolipin antibodies-case reports of 13 patients and the prevalence of antiphospholipid antibodies in migraineurs. *Headache* 1991; 31 (8): 537-539.
150. Montalbán J, Cervera R, Font J, Ordi J, Vianna J, Haga HJ, Tintoré M, Khamashta MA, Hughes GR. Lack of association between anticardiolipin antibodies and migraine in systemic lupus erythematosus. *Neurology* 1992;42(1):681-682.
151. Anzola GP, Meneghetti G, Zanferrari C, Adami A, Dinia L, Sette M. Is migraine associated with right-to-left shunt a separate disease? Results of the SAM study. *Cephalalgia* 2008;28:360-366.

152. Adler E, Love B, Giovannone S, Volpicelli F, Goldman ME. Correlation or causation: untangling the relationship between patent foramen ovale and migraine. *Curr Cardiol Rep* 2007;9(1):7-12.
153. Rigatelli G, Cardaioli P, Braggion G, Giordan M, Fabio D, Aggio S, Roncon L, Chinaglia M. Resolution of migraine by transcatheter patent foramen ovale closure with Premere Occlusion System in a preliminary series of patients with previous cerebral ischemia. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2007;70(3):429-433.
154. Rigatelli G, Dell'Avvocata F, Ronco F, Cardaioli P, Giordan M, Braggion G, Aggio S, Chinaglia M, Rigatelli G, Chen JP. Primary transcatheter patent foramen ovale closure is effective in improving migraine in patients with high-risk anatomic and functional characteristics for paradoxical embolism. *JACC Cardiovasc Interv* 2010;3(3):282-287.
155. Rigatelli G, Dell'avvocata F, Cardaioli P, Giordan M, Braggion G, Aggio S, L'erario R, Chinaglia M. Improving migraine by means of primary transcatheter patent foramen ovale closure: long-term follow-up. *Am J Cardiovasc Dis* 2012;2(2):89-95.
156. Bhindi R, Ruparelia N, Newton J, Testa L, Ormerod OJ. Acute worsening in migraine symptoms following PFO closure: a matter of fact? *Int J Cardiol*. 2010;144(2):299-300.
157. Martínez-Sánchez P, Fuentes B, Medina-Báez J, Grande M, Llorente C, Parrilla P, Fuster A, Gil A, Sánchez M, Olguín C, García-Caballero J, Díez-Tejedor E. Desarrollo de una vía clínica para la atención del ictus agudo en un hospital con unidad de ictus. *Neurología* 2010;25(1):17-26.
158. Easton JD, Saber JL, Albers GW, Alberts MJ, Chaturvedi S, Feldmann E, Hatsukami TS, Higashida RT, Claiborne Johnston S, Kiswell CS, Lutsep HL, Miller E, Sacco RL. Definition and evaluation of transient ischemic attack: A scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on cardiovascular surgery and anesthesia; Council on cardiovascular radiology and intervention,; Council on cardiovascular nursing; and the interdisciplinary Council on peripheral vascular disease: The American Academy of Neurology



- affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists. *Stroke* 2009;40:2276-2293.
159. Ictus. Clasificación y criterios diagnósticos. Comité ad hoc del grupo de estudio de enfermedad cerebrovascular de la SEN. Arboix A, Alvarez-Sabín J, Soler L. *Neurología* 1998;13 (3):3-10.
  160. Montaner J, Álvarez-Sabín J. *NIH Stroke Scale* y su adaptación al español. *Neurología* 2006; 21(4):192-202.
  161. Stroke Therapy Academic Industry Roundtable II. Recommendations for clinical trial evaluation of acute stroke therapies. *Stroke* 2001; 32: 1598–1606.
  162. Kasner SE. Clinical interpretation and use of stroke scales. *Lancet Neurol* 2006;5(7):603-612.
  163. van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke* 1988;19(5):604-607.
  164. Gandrille S, Remones V, Aiach M. Validation of a diagnostic kit for factor V Leiden mutation. *Ann Biol Clin* 2003;61(6):723-727.
  165. Jauss M, Zanette E. Detection of right-to-left shunt with ultrasound contrast agent and transcranial Doppler sonography. *Cerebrovasc Dis* 2000;10:490-496.
  166. Mas JL, Arquizán C, Lamy C, Zuber M, Cabanes L, Derumeaux G, Coste J; Patent Foramen Ovale and Atrial Septal Aneurysm Study Group . Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, of both. *N Engl J Med* 2001;345:1740-1746.
  167. Komar M, Podolec P, Przewłocki T, Wilkołek P, Tomkiewicz-Pająk L, Motyl R. Transoesophageal echocardiography can help distinguish between patients with "symptomatic" and "asymptomatic" patent foramen ovale. *Kardiol Pol* 2012;70(12):1258-1263.
  168. Rolfs A, Fazecas F, Grittner U et al. Acute Cerebrovascular disease in the young: The stroke in young Fabry patients study. *Stroke* 2013;44:340-349.

169. Bettina von Sarnowski, Jukka Putaala, Ulrike Grittner, et al. Lifestyle Risk Factors for Ischemic Stroke and Transient Ischemic Attack in Young Adults in the Stroke in Young Fabry Patients Study. *Stroke* 2013;44:119-125;
170. Cotter, P E; Belham, M; Martin, P J Towards Understanding the Cause of Stroke in Young Adults Utilising a New Stroke Classification System (A-S-C-O). *Cerebrovasc Dis.* 2012; 33(2):123-127.
171. Sobrino García P, García Pastor A, García Arratibel A, Vicente Peracho G, Rodriguez Cruz PM, Pérez Sánchez JR, Díaz Otero F, Vázquez Alén P, Villanueva Osorio JA, Gil Núñez A. Clasificación etiológica del ictus isquémico: comparación entre la nueva clasificación A-S-C-O y la clasificación del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología. *Neurología* 2013;28(7):417-424.
172. Bushnell c, Goldstein LB. Screening for hypercoagulable syndromes following stroke. *South Med J* 2003;96(4):350-353.
173. Rahemtullah A, Van Cott EM. Hypercoagulation Testing in Ischemic Stroke. *Arch Pathol Lab Med* 2007;131: 890-901.
174. Bushnell CD, Goldstein LB. Diagnostic testing for Coagulopathies in patients with ischemic stroke. *Stroke* 2000;31:3067-3078.
175. Tatlisumak T, Fisher M. Hematologic disorders associated with ischemic stroke. *J Neurol Sci* 1996;140(1-2):1-11.
176. Haywood S, Liesner R, Pindora S et al. Thrombophilia and first arterial ischaemic stroke: a systematic review. *Ach Dis Child* 2005;90:402-405.
177. Haeusler KG, Herm J, Hoppe B, Kasabov R, Malzahn U, Endres M, Koscielny J, Jungehulsing GJ. Thrombophilia screening in young patients with cryptogenic stroke. Prevalence of gene polymorphisms compared to healthy blood donors and impact on secondary stroke prevention. *Hamostaseologie* 2012;32(2):147-152.
178. Aznar J, Mira Y, Vayá A, Corella D, Ferrando F, Villa P, Estellés A. Factor V Leiden and prothrombin G20210A mutations in young adults with cryptogenic ischemic stroke. *Thromb Haemost* 2004;91(5):1031-1034.

179. Calabrò RS, La Spina P, Serra S, Laganà A, Postorino P, Savica R, Mammì C, Laganà C, Musolino R. Prevalence of prothrombotic polymorphisms in a selected cohort of cryptogenic and noncryptogenic ischemic stroke patients. *Neurol India* 2009;57(5):636-637.
180. Iniesta JA, Corral J, Gonzalez-Conejero R, Rivera J, Vicente V. Prothrombotic genetic risk factors in patient with coexisting migraine and ischemic cerebrovascular disease. *Headache* 1998;39:486-489.
181. Scher AI, Terwindt GM, Verschuren WM, et al. Migraine and MTHFR C677T genotype in a population-based sample. *Ann Neurol* 2006;59:372-375.
182. Thijs RD, Kruit MC, van Buchem MA, Ferrari MD, Launer LJ, van Dijk JG. Syncope in migraine: the population-based CAMERA study. *Neurology* 2006; 66(7):1034-1037.
183. Artto V, Metso TM, Metso AJ, Putaala J, Haapaniemi E, Wessman M, Färkkilä M, Kallela M, Tatlisumak T. Migraine with aura is a risk factor for cervical artery dissection: a case-control study. *Cerebrovasc Dis.* 2010;30(1):36-40.
184. Metso TM, Tatlisumak T, Debette S, Dallongeville J, Engelter ST, Lyrer PA, Thijs V, Bersano A, Abboud S, Leys D, Grond-Ginsbach C, Kloss M, Touzé E, Pezzini A, Metso AJ; CADISP group. Migraine in cervical artery dissection and ischemic stroke patients. *Neurology* 2012;78(16):1221-1228.
185. Demaerschalk BM. Migraine is associated with an increased risk of cervicocephalic arterial dissection. *Cephalalgia* 2011;31(8):884-885.
186. Jara-Prado A, Alonso ME, Martínez Ruano L, Guerrero Camacho J, Leyva A, López M, Gutierrez-Castrellon P, Arauz A. MTHFR C677T, FII G20210A, FV Leiden G1691A, NOS3 intron 4 VNTR, and APOE epsilon4 gene polymorphisms are not associated with spontaneous cervical artery dissection. *Int J Stroke* 2010;5(2):80-85.
187. Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR, Sciacca RR, Mohr JP; PFO in Cryptogenic Stroke Study (PICSS) Investigators. Effect of medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale: patent foramen ovale in Cryptogenic Stroke Study. *Circulation* 2002;105(22):2625-2631.

188. Pezzini A, Grassi M, Lodigiani C, Patella R, Gandolfo C, Zini A, Musolino R, Calabrò RS, Bovi P, Adami A, DeLodovici ML, Del Zotto E, Rota LL, Rasura M, Del Sette M, Spalloni A, Giossi A, Volonghi I, Casoni F, Cerrato P, Costa P, Magoni M, Toriello A, Paciaroni M, Dalla Volta G, Iacoviello L, Padovani A; Italian Project on Stroke in Young Adults Investigators. Interaction between proatherosclerotic factors and right-to-left shunt on the risk of cryptogenic stroke: the Italian Project on Stroke in Young Adults. *Heart* 2012;98(6):485-489.
189. Kent DM, Ruthazer R, Weimar C, Mas JL, Serena J, Homma S, Di Angelantonio E, Di Tullio MR, Lutz JS, Elkind MS, Griffith J, Jaigobin C, Mattle HP, Michel P, Mono ML, Nedeltchev K, Papetti F, Thaler DE. An index to identify stroke-related vs incidental patent foramen ovale in cryptogenic stroke. *Neurology* 2013;81(7):619-625.
190. Austin H, Chimowitz MI, Hill HA, Chaturvedi S, Wechsler LR, Wityk RJ, Walz E, Wilterdink JL, Coull B, Sila CA, Mitsias P, Evatt B, Hooper WC; Genetics and Stroke in the Young Study Group. Cryptogenic stroke in relation to genetic variation in clotting factors and other genetic polymorphisms among young men and women. *Stroke* 2002;33(12):2762-2768.
191. Karttunen V, Hiltunen L, Rasi V, Vahtera E, Hillbom M. Factor V Leiden and prothrombin gene mutation may predispose to paradoxical embolism in subjects with patent foramen ovale. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003; 14:261-268.
192. Tanaka Y, Ueno Y, Miyamoto N, Shimada Y, Tanaka R, Hattori N, Urabe T. Patent foramen ovale and atrial septal aneurysm can cause ischemic stroke in patients with antiphospholipid syndrome. *J Neurol* 2013;260(1):189-196.
193. Domitrz I, Mieszkowski J, Kwieciński H. The prevalence of patent foramen ovale in patients with migraine. *Neurol Neurochir Pol* 2004;38(2):89-92.
194. Ji R, Schwamm LH, Pervez MA, Singhal AB. Ischemic stroke and transient ischemic attack in young adults: risk factors, diagnostic yield, neuroimaging, and thrombolysis. *JAMA Neurol* 2013;70(1):51-7.

195. Putaala J, Strbian D, Mustanoja S, Haapaniemi E, Kaste M, Tatlisumak T. Functional outcome in young adult ischemic stroke: impact of lipoproteins. *Acta Neurol Scand* 2013;127(1):61
196. Prefasi D, Fuentes B, Martínez-Sánchez P, Rodríguez-Sanz A, Ruiz-Ares G, Sanz-Cuesta B, Lara ML, Díez-Tejedor E. Intravenous thrombolysis in stroke patients under 55 years of age: is there a different effect according to etiology and severity? *J Thromb Thrombolysis* 2013 [Epub ahead of print].
197. Williams FM, Cherkas LF, Bertolaccini ML, Murru V, Surdulescu GL, Hughes GR, Khamashta MA, Spector TD, MacGregor AJ. Migraine and antiphospholipid antibodies: no association found in migraine-discordant monozygotic twins. *Cephalalgia* 2008;28(10):1048-1052.
198. Hillbom M, Juvela S, Karttunen V. Mechanisms of alcohol-related strokes. *Novartis Found Symp* 1998;216:193-204.
199. Hillbom M, Numminem H. Alcohol and stroke: pathophysiologic mechanisms. *Neuroepidemiology* 1998;17(6): 281-287
200. Calviere L, Tall P, Massabau P, Bonneville F, Larrue V. Migraine with aura and silent brain infarcts lack of mediation of patent foramen ovale. *Eur J Neurol* 2013 [Epub ahead of print].
201. Domitrz I, Mieszkowski J, Kamińska A. Relationship between migraine and patent foramen ovale: a study of 121 patients with migraine. *Headache* 2007;47(9):1311-1318.
202. Paciaroni M, Agnelli G, Bertolini A, Pezzini A, Padovani A, Caso V, Venti M, Alberti A, Palmiero RA, Cerrato P, Silvestrelli G, Lanari A, Previdi P, Corea F, Balducci A, Ferri R, Falcinelli F, Filippucci E, Chiocchi P, Grandi FC, Ferigo L, Musolino R, Bersano A, Ghione I, Sacco S, Carolei A, Baldi A, Ageno W; FORI (Foramen Ovale Registro Italiano) Investigators. Risk of recurrent cerebrovascular events in patients with cryptogenic stroke or transient ischemic attack and patent foramen ovale: the FORI (Foramen Ovale Registro Italiano) study. *Cerebrovasc Dis* 2011;31(2):109-116.
203. Giardini A, Donti A, Formigari, Salomone L, Prandstraller D, Bonvicini M, Palareti G, Guidetti D, Gaddi O, Picchio FM. Transcatheter patent foramen ovale

- closure mitigates aura migraine headaches abolishing spontaneous right-to-left shunting. *Am Heart J* 2006; 151(4):922.
204. Favaretto E, Sartori M, Conti E, Legnani C, Palareti G. G1691A factor V and G20210A FII mutations, acute ischemic stroke of unknown cause, and patent foramen ovale. *Thromb Res* 2012;130(5):720-724.
205. Mono ML, Geister L, Galimanis A, Jung S, Praz F, Arnold M, Fischer U, Wolff S, Findling O, Windecker S, Wahl A, Meier B, Mattle HP, Nedeltchev K. Patent foramen ovale may be causal for the first stroke but unrelated to subsequent ischemic events. *Stroke* 2011;42(10):2891-2895.
206. Rajamani K, Chaturvedi S, Jin Z, Homma S, Brey RL, Tilley BC, Sacco RL, Thompson JL, Mohr JP, Levine SR; PICSS-APASS. Patent foramen ovale, cardiac valve thickening, and antiphospholipid antibodies as risk factors for subsequent vascular events: the PICSS-APASS study. *Stroke* 2009;40(7):2337-42
207. Davis D, Gregson J, Willeit P, Stephan B, Al-Shahi Salman R, Brayne C. Patent foramen ovale, ischemic stroke and migraine: systematic review and stratified meta-analysis of association studies. *Neuroepidemiology* 2013;40(1):56-67.
208. Guercini F, Acciaresi M, Paciaroni M. Cryptogenic Stroke: time to determine a etiology. *J Thromb Haemost* 2008;6 (4):549-554.
209. Martin Balbuena S, Fuentes B, Lara M, Ortega-Casarrubios MA, Martinez P, Díez-Tejedor E. Migraña como factor predictor de la presencia de aneurisma del septo interauricular en pacientes con ictus y foramen oval permeable. *Neurologia* 2009; 24(3):160-164.
210. Schrock JW, Victor A, Losey T. Can the ABCD2 score predict positive diagnostic testing for emergency department patients admitted for transient ischemic attack? *Stroke* 2009;40:3202-3205.

# Producción científica

TROMBOFILIA, MIGRAÑA Y FORAMEN OVAL PERMEABLE  
EN PACIENTE JOVEN CON ICTUS ISQUÉMICO





## ARTÍCULOS EN REVISTAS CIENTÍFICAS INTERNACIONALES.

1. Estados de hipercoagulabilidad e ictus isquémico en pacientes jóvenes. Martínez-Martínez M, Cazorla-García R, Rodríguez de Antonio L, Fuentes B, Martínez-Sánchez P, Díez-Tejedor E. *Neurología* 2010;25(6):343-348.
2. Migraine and hypercoagulable states in ischemic stroke. Martínez-Sánchez P, Martínez-Martínez M., Fuentes B, Cuesta MV, Cuellar-Gamboa L, Idrovo-Freire L, Fernández-Domínguez J, Díez-Tejedor E. *Cephalalgia* 2011 Dec;31(16):1609-1617.

## PUBLICACIONES TIPO ABSTRACT.

Hipercoagulabilidad e ictus en paciente joven. M. Martinez, R. Cazorla, LA. Rodriguez de Antonio, P. Martinez, B. Fuentes, E. Díez-Tejedor. *Neurología* 2008;23(10) 725-875.

Hipercoagulabilidad en paciente joven con ictus. Martinez M, Cazorla R, Rodriguez L, Fuentes B, Martinez P, Díez-Tejedor E. *Rev Neurol* 2009; 48 (2): 94-106.

Hypercoagulable states and carotid atheromatosis in young ischemic stroke patients. Martínez-Martínez M, Martínez-Sánchez P, Raldúa P, Ruiz-Ares G, Fernández-Domínguez J, Cazorla R, Rodriguez L, Fernández-Travieso J, Alonso-Singer P, Oliva-Navarro J, Fuentes B, Díez-Tejedor E. *Cerebrovasc Dis* 2010;29 (suppl 1):1-66.

Presencia de ateromatosis carotídea en pacientes jóvenes con ictus asociado a estados protrombóticos. Martínez-Martínez M, Martínez-Sánchez P, Raldúa P, Ruiz-Ares G, Fernández-Domínguez J, Fuentes B, Díez-Tejedor E. *Neurología* 2010; 25:151.

Inherited thrombophilias in cryptogenic stroke patients under 55 years old. M. Martinez-Martinez, P. Martinez-Sanchez, B. Fuentes, M.V. Cuesta, L. Cuellar-Gamboa, G. Ruiz-Ares, E. Correias-Callero, E. Díez-Tejedor. XXI European Stroke Conference. Lisboa. 22-25 Mayo 2012. Póster. *Cerebrovasc Dis* 2012; 33 (suppl 2)1-944.

### **COMUNICACIONES EN CONGRESOS.**

Hipercoagulabilidad en paciente joven con ictus. Martinez M, Cazorla R, Rodriguez L, Fuentes B, Martinez P, Diez-Tejedor E. VI Reunión de la Asociación Madrileña de Neurología. San Lorenzo del Escorial, Madrid. 17-18 Octubre 2008. Comunicación oral.

Hipercoagulabilidad e ictus en paciente joven. M. Martinez, R. Cazorla, LA. Rodriguez de Antonio, P. Martinez, B. Fuentes, E. Diez-Tejedor. LX Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología, Barcelona. 18-22 Noviembre 2008. Póster.

Presencia de ateromatosis carotídea en pacientes jóvenes con ictus asociado a estados protrombóticos. Martínez-Martínez M, Martínez-Sánchez P, Raldúa P, Ruiz-Ares G, Fernández-Domínguez J, Fuentes B, Diez-Tejedor E. LXII Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología. Barcelona. 16-20 Noviembre 2010. Póster.

Hypercoagulable states and carotid atheromatosis in young ischemic stroke patients. Martínez-Martínez M, Martínez-Sánchez P, Raldúa P, Ruiz-Ares G, Fernández-Domínguez J, Cazorla R, Rodriguez L, Fernández-Travieso J, Alonso-Singer P, Oliva-Navarro J, Fuentes B, Diez-Tejedor E. . 15th Meeting of the European Society of Neurosonology and Cerebral Haemodynamics. Madrid. 22-25 Mayo 2010. Póster

# **Anexo I.**

## **Cuaderno de recogida de datos**

TROMBOFILIA, MIGRAÑA Y FORAMEN OVAL PERMEABLE

EN PACIENTE JOVEN CON ICTUS ISQUÉMICO



<b>Nº Paciente:</b> ____ <b>Fecha inclusión</b> ____/____/____	
<b>NHC:</b> .....	<b>Edad:</b> .....años <b>Sexo:</b> <input type="checkbox"/> V <input type="checkbox"/> M <b>Peso</b> .....kg <b>Talla</b> .....cm

<b>Criterios de inclusión:</b> <input type="checkbox"/> paciente < 55 años <input type="checkbox"/> Primer ictus isquémico (infarto o AIT)
<b>Criterios de exclusión:</b> <input type="checkbox"/> Ictus isquémico arterial previo <input type="checkbox"/> El paciente no consiente participar en el estudio

**Antecedentes familiares**  
☐ Migraña sin aura    ☐ Migraña con aura    ☐ Coagulopatía tipo: \_\_\_\_\_  
☐ Trombosis venosa cerebral      ☐ Ictus isquémico < 55 años  
☐ Tromboembolismo pulmonar      ☐ Cardiopatía isquémica <55 años

**ANTECEDENTES PERSONALES DE MIGRAÑA**  
 (evaluar de manera ciega a las pruebas diagnósticas)  
**Tipo (puede ser más de uno)**  
☐ Migraña sin aura  
☐ Migraña con aura  
**Características**  
 Edad de inicio.....años  
 Calidad del dolor:    ☐ Pulsátil    ☐ Continua  
 Lateralización:    ☐ Unilateral    ☐ Bilateral  
☐ Asocia náuseas/vómitos  
☐ Fotofobia      ☐ Sonofobia  
☐ Aura (puede ser más de una)  
     ☐ Visual  
     ☐ Sensitiva  
     ☐ Alteración del lenguaje  
     ☐ Debilidad motora  
     ☐ Otra: .....  
☐ Previamente diagnosticada por un médico  
☐ Asociada a menstruación  
**Frecuencia de los episodios**  
☐ <1 al mes    ☐ ≥ 1 por mes

**Criterios de migraña y cefalea (ICHD-II, Cephalalgia 2004)**  
  
**1.1 Migraña sin aura**  
 A. Al menos 5 crisis cumpliendo los criterios B-D  
 B. Cefalea que dura entre 4-72 horas (no tratada o tto ineficaz)  
 C. Cefalea que presenta al menos dos de las siguientes características:  
   1. Localización unilateral  
   2. Calidad pulsátil  
   3. intensidad moderada a severa  
   4. se agrava por o conduce a evitar la actividad física  
 D. Durante el dolor presenta al menos uno de los siguientes síntomas:  
   1. náusea y vómitos.  
   2. foto y fonofobia.  
 E. No es atribuible a otra causa  
**1.2 Migraña con aura**  
**1.2.1. Aura típica con cefalea tipo migraña**  
 Aura típica (visual, sensitivo, del lenguaje) asociada a migraña sin aura  
**1.2.2 Aura típica con cefalea no migrañosa**  
 Aura típica que asocian una cefalea que no cumple criterios para migraña sin aura  
**1.2.3. Aura típica sin cefalea**  
 Aura típica que no asocia cefalea  
**1.2.4. Migraña hemipléjica familiar**  
 Migraña con aura que incluye déficit motor y que al menos un familiar de primer o segundo grado padezcan migraña con aura y déficit motor  
**1.2.5. Migraña hemipléjica esporádica**  
 Migraña con aura y déficit motor pero sin antecedentes familiares de primer o segundo grado que presenten auras que incluyan déficit motor  
**1.2.6. Migraña tipo basilar**  
 Migraña con síntomas de aura que claramente se originan en el tronco del encefálico o afectación simultánea de ambos hemisferios, pero sin déficit motor.

**Antecedentes personales propios de la mujer**  
☐ Embarazos previos    Número:.....  
☐ Abortos    ☐ Abortos en el primer trimestre  
☐ Menopausia      Edad: ..... Años  
☐ Embarazo actual      Semana gestación: ...  
☐ Puerperio

**Antecedentes personales y factores de riesgo:**  
☐ HTA (diagnostico previo o en tratamiento)  
☐ DM (diagnostico previo o en tratamiento)  
☐ Dislipemia (diagnostico previo o en tto)  
☐ Tabaco  
☐ Etilismo  
☐ Cardiopatía isquémica  
☐ Cardiopatía embolígena  
     ☐ Fibrilación auricular  
     ☐ Válvula cardiaca mecánica  
     ☐ .....  
 Otros:.....  
☐ Trombosis venosa profunda  
☐ Trombosis venosa cerebral  
☐ Coagulopatía conocida  
     ☐ Síndrome mieloproliferativo  
     ☐ Neoplasia activa

**Situación funcional previa: ERm:**

**Características del ictus isquémico arterial:**  
**Fecha del ictus:** \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ (dd/mm/aa)  
**Tipo:**  
☐ Infarto cerebral  
☐ AIT  
☐ Indeterminado  
  
**Territorio:**    ☐ Anterior    ☐ Posterior    ☐ Oftálmico  
**Lado:**      ☐ Derecho      ☐ Izquierdo

**Tratamiento de recanalización arterial durante el ingreso**  
☐ Fibrinólisis intravenosa  
☐ Fibrinólisis intraarterial  
☐ Otros tratamientos intervencionistas endovasculares

Nº Paciente: .....

#### Pruebas de imagen cerebral

##### ☐ TC cerebral

- ☐ No infarto  
☐ Infarto cerebral

##### ☐ RM cerebral

- ☐ No infarto  
☐ Infarto cerebral

##### Territorio/s arterial/es afectado/s

- ☐ Anterior  
☐ Ganglios basales  
☐ Corona radiata/centro semioval  
☐ Posterior  
☐ Tronco

Lado ☐ Derecho ☐ Izquierdo

#### ☐ MONITORIZACIÓN DOPPLER TC SHUNT D-I:

##### Shunt Reposo/ Valsalva

- ☐ Ausente  
☐ 1-10 señales  
☐ Ducha (10-25 señales)  
☐ Cortina (>25 señales)

#### ☐ Ecocardiograma

- ☐ Transtorácico ☐ Transesofágico

##### Hallazgos

- ☐ Normal  
☐ FOP ☐ ASA ☐ Prolapso mitral  
☐ Otra cardiopatía embolígena:.....

#### Analítica basal

##### ☐ Hematología

Hemates: \_\_\_\_ x 10<sup>6</sup>/mcL  
Hematocrito: \_\_\_\_ %  
Plaquetas: \_\_\_\_ x10<sup>3</sup>/mcL  
VSG: \_\_\_\_

##### ☐ Bioquímica

Glucemia: \_\_\_\_ mg/dL  
Colesterol Total: \_\_\_\_ mg/dL  
HDL: \_\_\_\_ mg/dL  
LDL: \_\_\_\_ mg/dL  
TG: \_\_\_\_ mg/dL

#### ESTUDIO ARTERIAL CAROTÍDEO

##### CARÓTIDA EXTRACRANEAL:

Estudiado por:

- ☐ Duplex TSA ☐ AngioRMN ☐ AngioTC ☐ Angiografía

Carótida sintomática:

- ☐ Normal ☐ Estenosis<50% ☐ 50-69% >70%  
☐ Oclusión ☐ Disección

Carótida asintomática:

- ☐ Normal ☐ Estenosis<50% ☐ 50-69% >70%  
☐ Oclusión ☐ Disección

##### ESTUDIO ARTERIAL INTRACEREBRAL

Estudiado por: ☐ Doppler ☐ Duplex ☐ AngioRMN ☐ AngioTC

Territorio sintomático:

- ☐ Normal ☐ Estenosis >50%  
☐ Oclusión ☐ Disección

Territorio asintomático:

- ☐ Normal ☐ Estenosis >50%  
☐ Oclusión ☐ Disección

#### ESTUDIO DE HIPERCOAGULABILIDAD

☐ Fecha \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

☐ Requiere confirmación Fecha \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Mutación G20210A Gen protrombina ☐ No ☐ Homocigoto ☐ Heterocigoto ☐ Desconocido

Mutación Leiden G1691A ☐ No ☐ Homocigoto ☐ Heterocigoto ☐ Desconocido

Mutación C677T MTHFR ☐ No ☐ Homocigoto ☐ Heterocigoto ☐ Desconocido

Anticoagulante lúpico ☐ No ☐ Si ☐ Desconocido

Deficiencia Proteína S ☐ No ☐ Si ☐ Desconocido

Deficiencia Proteína C ☐ No ☐ Si ☐ Desconocido

Déficit antitrombina III ☐ No ☐ Si ☐ Desconocido

Resistencia a Proteína C activada ☐ No ☐ Si ☐ Desconocido

Ac Antifosfolípido IgG >20 GPL (confirmado en ≥2 ocasiones) ☐ No ☐ Si ☐ Desconocido

Ac Antifosfolípido IgM > 20 MPL (confirmado en ≥2 ocasiones) ☐ No ☐ Si ☐ Desconocido

Anti-B<sub>2</sub>GPI IgG positivos ☐ No ☐ Si ☐ Desconocido

Anti-B<sub>2</sub>GPI IgM positivos ☐ No ☐ Si ☐ Desconocido

Anti-Protrombina IgG positivos ☐ No ☐ Si ☐ Desconocido

Anti-Protrombina IgM positivos ☐ No ☐ Si ☐ Desconocido

Plaquetas: \_\_\_\_ x10<sup>9</sup>/L

Homocisteína: \_\_\_\_ , \_\_\_\_ mcml/L

#### OTROS ESTADOS DE HIPERCOAGULABILIDAD ADQUIRIDOS

☐ Síndrome mieloproliferativo Definir \_\_\_\_\_

☐ Tumor sólido Definir \_\_\_\_\_

☐ Otro: \_\_\_\_\_

Nº Paciente: .....

**SUBTIPO ETIOLÓGICO ( GEECV de La SEN)**

- ☐ Lacunar ☐ Cardioembólico  
causa: \_\_\_\_\_  
☐ Aterotrombótico ☐ Inhabitual causa/s: \_\_\_\_\_  
☐ con estenosis ☐ Indeterminado (tras estudio completo)  
☐ sin estenosis ☐ Indeterminado por estudio incompleto  
☐ Indeterminado por coexistencia de dos causas. Definir causas:

**EVOLUCIÓN A LOS TRES MESES** Fecha: \_\_/\_\_/\_\_

Escala Rankin modificada: \_\_\_\_\_

**TRATAMIENTO**

- ☐ Antiagregantes  
☐ Anticoagulantes  
☐ Estatinas  
☐ Antihipertensivos  
☐ Vitamina B12  
☐ Ac Fólico  
☐ Endarterectomía carotídea  
☐ Angioplastia carotídea  
☐ Cierre percutáneo del FOP Fecha \_\_/\_\_/\_\_

**COMPLICACIONES**

- ☐ AIT  
☐ Infarto cerebral  
☐ Cardiopatía isquémica  
☐ Crisis comicial





## Anexo II.

Escala NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale)



## Escala NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale)

MODALIDAD	PUNTOS	MODALIDAD	PUNTOS
<b>1a. NIVEL DE CONSCIENCIA</b>		<b>6. FUERZA DE LA PIERNA</b>	
Alerta	0	No claudica	0
Somnoliento	1	Claudica	1
Estuporoso	2	Algún esfuerzo contra gravedad	2
Coma	3	Sin esfuerzo contra gravedad	3
<b>1b. PREGUNTAS NDC</b>		Ningún movimiento	4
Responde ambas correctamente	0	6a. Pierna derecha	
Responde una correctamente	1	6b. Pierna izquierda	
Incorrecto	2	<b>7. ATAXIA DE MIEMBROS</b>	
<b>1c. ÓRDENES NDC</b>		Ausente	0
Realiza ambas correctamente		Presente en una extremidad	1
Realiza una correctamente	1	Presente en dos extremidades	2
Incorrecto	2	<b>8. SENSIBILIDAD</b>	
<b>2. MIRADA</b>		Normal	0
Normal	0	Hipoestesia ligera a moderada	1
Parálisis parcial de la mirada	1	Hipoesteria grave o anestesia	2
Desviación oculocefálica forzada	2	<b>9. LENGUAGE</b>	
<b>3. CAMPO VISUAL</b>		Normal, sin afasia	0
Sin defectos campimétricos	0	Afasia ligera a moderada	1
Cuadrantanopsia	1	Afasia grave	2
Hemianopsia homónima	2	Mutismo	3
Hemianopsia homónima bilateral	3	<b>10. DISARTRIA</b>	
<b>4. PARÁLISIS FACIAL</b>		Articulación normal	0
Movimientos normales y simétricos		Disartria leve a moderada	1
Paresia ligera (asimetría al sonreír)		Disartria grave, anartia	2
Paresia parcial (macizo inferior)		<b>11. EXTINCIÓN</b>	
Paresia severa o parálisis total		Ausente	0
<b>5. FUERZA DEL BRAZO</b>		Parcial (una modalidad): extinción visual, táctil, auditiva, espacial o personal	1
No claudica	0	Completa (más de una modalidad)	2
Claudica	1		
Algún esfuerzo contra gravedad	2		
Sin esfuerzo contra gravedad	3		
Ningún movimiento	4		
5a. Brazo derecho			
5b. Brazo izquierdo			

Descripción de los ítems evaluados para la gradación según la escala de ictus *NIH* y sus puntuaciones<sup>157</sup>.



## Anexo III.

Escala de Rankin modificada.



## Escala de Rankin modificada.

0.-Sin síntomas.

1.-Sin incapacidad importante. Capaz de realizar sus actividades y obligaciones habituales.

2.-Incapacidad leve. Incapaz de realizar alguna de sus actividades previas, pero capaz de velar por sus intereses y asuntos sin ayuda.

3.-Incapacidad moderada. Síntomas que restringen significativamente su estilo de vida o impiden su subsistencia totalmente autónoma.

4.-Incapacidad moderadamente grave. Síntomas que impiden claramente su subsistencia independiente, aunque sin necesidad de atención continua.

5.-Incapacidad grave. Totalmente dependiente, necesitando asistencia permanente.

6.-Muerte.

Descripción de la clínica del paciente según las diferentes categorías en la escala de Rankin modificada.

